INSTITUTUL DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE IAȘI
FACULTATEA DE STOMATOLOGIE

Prof. Dr. SERBAN F.

Sef lucr. Dr. DUMBRAVA E   Asist. PAVEL M

BIOCHIMIE MEDICALĂ

1981

INSTITUTUL DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE IAȘI
FACULTATEA DE STOMATOLOGIE

Prof. Dr. SERBAN F.

Sef lucr.Dr.DUMBRAVA E   Asist. PAVEL M

BIOCHIMIE MEDICALĂ

IASI
1981

P R E F A T A

De la apariţia ultimei lucrări, care a fost un curs teoretic şi practic de Biochimie medicală, scris în colaborare cu tov. Dr. Serban Florin, au trecut 20 de ani.

Prin desvoltarea pe care a căpătat-o azi biochimia, ediţia de faţă cuprinde pe lîngă noţiunile fundamentale, indispensabile pregătirii viitorului medic, date noi, legate de rolul coenzimatic al vitaminelor, al fosforilării oxidative, dar mai ales al metabolismelor.

Insuşindu-şi temeinic tot ce a realizat biochimia pînă-n prezent, medicul va reuşi să pună în evidenţă leziunile biochimice ce apar în unele metabolisme şi care preced simptomelor clinice. Prin readucerea stării umorale la normal, medicul va reuşi cu o clipă mai devreme să înlăture apariţia bolii, care necesită tratament şi spitalizare îndelungată.

De alt fel, concepţia dialectică care ne învaţă să înţelegem organismul ca un tot unitar, ne atrage atenţia asupra modificărilor de ordin general pe care le întîlnim în cursul oricărei afecţiuni. De aceea, medicina modernă nu se poate lipsi azi, de noţiunile de biochimie în nici una din ramurile ei de specialitate.

Impreună cu un colectiv, cu multă experienţă în munca didactică, a reuşit în plus să prezinte şi aportul biochimiei pentru menţinerea integrităţii cavităţii orale. Un capitol aparte îl formează " Chimia materialelor dentare " care va ajuta incontestabil pe specialistul stomatolog.

Consider lucrarea de faţă un început fericit, realizat în condiţii demne de toată lauda.

Aprilie 1978

Prof. Dr. Doc. Maria Sibi

INTRODUCERE.

Chimia biologică sau Biochimia, aşa cum reese din însăşi denumirea ei, este chimia vieţii, chimia materiei vii. Ea este ştiinţa care studiază compoziţia chimică a materiei vii, structura, funcţiile, precum şi procesele chimice care au loc în organismele vii şi care stau la baza activităţii lor vitale.

Necesitatea studierii structurii chimice a materiei vii, a legilor proceselor chimice care au loc în organismele vii, a fost determinată de necesităţile desvoltării vieţii materiale a societăţii de problemele practice imediate ale medicinei, agriculturii, precum şi de logica desvoltării ştiinţelor naturale.

Ca răspuns la această cerinţă a vieţii şi ale practicei, la început s-a ivit încercările de a utiliza datele chimiei pentru prepararea de medicamente sau diverse scopuri. Nu rareori, încercările de acest fel au fost încununate de succes, mai ales de alchimişti, care a avut ca reprezentant de seamă pe Avicena. Acesta a introdus în practica medicală o serie de preparate medicale noi şi eficace, în special unii compuşi ai mercurului. A descris pentru prima dată proprietăţile şi metodele de preparare ale acidului sulfuric.

Alchimiştii însă făceau şi încercări fantastice cum sînt cele de a creea pe cale chimică un corp viu din elemente chimice, care s-au soldat cu un eşec total.

Ideea sănătoasă care stă la baza concepţiilor alchimiştilor, ideea aplicări realizărilor chimiei la procesele care au loc în organism, a fost însuşită şi desvoltată ulterior de către " iatrochimişti " care considerau că fenomenele activităţii vitale ale organismului atît sănătos cît şi bolnav pot fi înţelese numai prin prisma chimiei şi că vindecarea mai multor boli poate fi realizată cu ajutorul mijloacelor chimice. Mergînd pe această cale, iatrochimiştii a căror reprezentant principal a fost van Helmont, au introdus în practica medicală preparate de mercur, plumb, fier, antimoniu, etc.

Ei, au demonstrat experimental marea însemnătate a analizei

cantitative pentru înţelegerea proceselor activităţii vitale a organismelor. Ei au emis pentru prima dată ipoteza foarte îndrăzneaţă pentru acea perioadă şi care s-a confirmat ulterior şi anume că în sucurile corpurilor vii se găsesc substanţe speciale, care participă la transformările chimice ale unor substanţe ale organismului. In felul acesta, cunoaşterea fenomenelor vieţii din punct de vedere chimic a constituit un important pas înainte.

Iatrochimiştii au fost însă idealişti şi metafizicieni şi erau adepţii părerilor vitaliste conform cărora procesele chimice din organismul viu ar fi conduse de către un principiu necunoscut şi supranatural. Această concepţie falsă şi antiştiinţifică i-a adus în cele din urmă la contraziceri irezolvabile pentru ei. Aceasta nu constituia un fenomen întîmplător, deoarece timp îndelungat chimia a fost arena de luptă a două concepţii: materialistă şi idealistă.

Principala lovitură înpotriva concepţiilor idealiste în domeniul chimiei a fost dată de Lomonosov. Rolul hotărîtor l-a avut descoperirea legii generale a naturii, a legii conservării materiei şi mişcării, punînd astfel începutul unei etape noi în desvoltarea chimiei în general şi în special a chimiei vieţii.

Lomonosov a fost primul care a stabilit corect raportul între chimie şi ştiinţele despre natura vie şi a subliniat însemnătatea chimiei pentru cunoaşterea şi înţelegerea fenomenelor vieţii pentru biologie şi medicină.

Concepţia materialistă a lui Lomonosov a contribuit la eliminarea idealismului din biologie şi chimie şi la elaborarea unei concepţii ştiinţifice materialiste despre natura vieţii.Lomonosov, deţinea şi orientarea ştiinţifică, materialistă, potrivit căreia există o unitate şi continuitate între lumea anorganică şi organică,confirmată ulterrior de către Wöhler, care a sintetizat pentru prima dată din material anorganic primul corp organic- ureea-.

Din acest moment chimia organică, a făcut reale progrese, reuşind să sintetizeze numeroşi compuşi organici din substanţe anorganice.

Un pas hotărîtor pe calea progresului ulterior al biochimiei a fost apariţia biochimiştilor, care au studiat totalitatea proce-

selor biochimice din organismul viu.

In desvoltarea Chimiei Biologice se pot distinge trei etape principale:

In prima etapă, cercetătorii au izolat, au analizat şi au descris diferite substanţe chimice din materia vie, elaborînd totodată metodele de analiză calitativă şi cantitativă a acestora.

A doua etapă în desvoltarea Chimiei Biologice, o reprezintă perioada caracterizată prin cercetarea proceselor chimice principale care au loc în organismul,viu. S-au studiat, formarea combinaţiilor chimice şi transformările lor reciproce în celula vie. S-a stabilit că sinteza sau scindarea unei anumite substanţe complexe decurge cu participarea unui mare număr de enzime care catalizează reacţii succesive.

A treia etapă o constituie, abordarea studiului fenomenelor vieţii la nivel molecular, demonstrîndu-se că în celulă, fiecare substanţă are locul său deosebit, iar moleculele acesteia ocupă o poziţie anumită. Toate substanţele organismului viu suferă schimbări permanente.

Ritmul de acumulare a cunoştinţelor în domeniul Chimiei Biologie şi aplicarea realizărilor ei în diferite ramuri ale biologiei şi medicinei precum şi în noi ramuri ale ştiinţei a dus la înpărţirea biochimiei generale în biochimia medicală, biochimia animală, biochimia microorganismelor, biochimia vegetală şi chiar şi biochimia tehnică.

La rîndul ei, biochimia se înparte în biochimia descriptivă care studiază compoziţia materiei vii şi biochimia dinamică, care studiază procesele chimice din materia vie, constituind două părţi necesare legate indisolubil între ele. Aceasta este Chimia Biologică contemporană.

O trăsătură în plus a biochimiei o constitue şi faptul că prin caracterul său şi prin principiile sale de bază se situiază mai aproape de fiziologie şi medicină decît de chimia organică. Prin aceasta se explică şi faptul că la început ea a purtat denumirea de chimie fiziologică.

Intreaga desvoltare a organismului sau a părţilor sale este

în legătură cu condițiile vieții sale. Fiecare corp viu se găsește în anumite raporturi cu ele. Baza esenței vieții este schimbul de substanțe între organism și mediul înconjurător.

VITAMINE

Definiţie şi etapele de studiu.

Vitaminele sînt biocatalizatori exogeni pe care organismul îi capătă sub formă definitivă sau sub o formă apropiată odată cu alimentele. Ele sînt substanţe organice, necesare în cantităţi minime organismului.

Prima etapă în studiul vitaminelor este reprezentată de observaţia clinică, care a dus la concluzia că, în afară de componentele cunoscute din regimul alimentar, organismului îi este necesară o cantitate minimă de anumite substanţe suplimentare, de natură organică, fără de care apare o stare patologică, caracterizată iniţial prin simptome nespecifice - adinamie, scădere în greutate, oprirea creşterii organismului tînăr - iar într-un stadiu mai avansat prin simptome specifice.

Etapa chimică s-a caracterizat prin izolarea acestor vitamine, purificarea lor, stabilirea structurii chimice şi sinteza lor.

Etapa farmacologică, a demonstrat că modificarea structurii chimice a vitaminelor duce la pierderea, în parte sau în totalitate, a proprietăţilor vitaminice şi chiar la apariţia de proprietăţi antagoniste.

Etapa biochimică a demonstrat, că unele vitamine au rol coenzimatic, iar altele intervin în reglarea anumitor funcţii.

Provitaminele, sînt precursori naturali ai vitaminelor, aduse din mediul înconjurător prin hrană şi transformate ulterior în organism cu ajutorul sistemelor enzimatice.

Vitagenele, sînt substanţe care pe lîngă proprietăţile vitaminice, sînt furnizori de energie, intră în structura celulelor sau au o acţiune asemănătoare hormonilor. In grupa vitagenelor sînt cuprinse: ac. graşi nesaturaţi, ac. aminaţi esenţiali, donatori de grupări metil şi compuşi sulfuraţi.

Antivitaminele sînt substanţe cu structură chimică asemănătoare vitaminelor dar cu proprietăţi antagoniste. Acestea se înpart în două clase: vitaminazele sau antivitamine de natură enzimatică

VITAMINE

Definiţie şi etapele de studiu.

Vitaminele sînt biocatalizatori exogeni pe care organismul îi capătă sub formă definitivă sau sub o formă apropiată odată cu alimentele. Ele sînt substanţe organice, necesare în cantităţi minime organismului.

Prima etapă în studiul vitaminelor este reprezentată de observaţia clinică, care a dus la concluzia că, în afară de componentele cunoscute din regimul alimentar, organismului îi este necesară o cantitate minimă de anumite substanţe suplimentare, de natură organică, fără de care apare o stare patologică, caracterizată iniţial prin simptome nespecifice - adinamie, scădere în greutate, oprirea creşterii organismului tînăr - iar într-un stadiu mai avansat prin simptome specifice.

Etapa chimică s-a caracterizat prin izolarea acestor vitamine, purificarea lor, stabilirea structurii chimice şi sinteza lor.

Etapa farmacologică, a demonstrat că modificarea structurii chimice a vitaminelor duce la pierderea, în parte sau în totalitate, a proprietăţilor vitaminice şi chiar la apariţia de proprietăţi antagoniste.

Etapa biochimică a demonstrat, că unele vitamine au rol coenzimatic, iar altele intervin în reglarea anumitor funcţii.

Provitaminele, sînt precursori naturali ai vitaminelor, aduse din mediul înconjurător prin hrană şi transformate ulterior în organism cu ajutorul sistemelor enzimatice.

Vitagenele, sînt substanţe care pe lîngă proprietăţile vitaminice, sînt furnizori de energie, intră în structura celulelor sau au o acţiune asemănătoare hormonilor. In grupa vitagenelor sînt cuprinse: ac. graşi nesaturaţi, ac. aminaţi esenţiali, donatori de grupări metil şi compuşi sulfuraţi.

Antivitaminele sînt substanţe cu structură chimică asemănătoare vitaminelor dar cu proprietăţi antagoniste. Acestea se înpart în două clase: vitaminazele sau antivitamine de natură enzimatică

care prin acţiunea lor desfac vitaminele în componentele lor şi antivitamine care inhibă competitiv unele sisteme enzimatice.

Generalităţi despre carenţele vitaminice.

Hipovitaminoza, reprezintă starea clinică însoţită de simptome nespecifice şi specifice de boală, ca urmare a scăderii nivelului de vitamine din organism. Lipsa unor vitamine din organism duce la avitaminoză, însoţită adesea de leziuni ireversibile.

Hipervitaminoza, apare în urma administrării prelungite de vitamine, în cantităţi ce depăşesc nevoile organismului. Starea de hipervitaminoză apare în special la vitaminele care se elimină greu din organism, acumulîndu-se în ţesuturi şi organe, iar consecinţele ei dispar în general după suprimarea administrării vitaminei implicate în apariţia acestei stări.

Carenţele vitaminice nu sînt totdeauna o consecinţă a unui aport insuficient de vitamine prin regimul alimentar ci şi datorită unor cauze ce apar în organism. In funcţie de cauzele de producere a carenţelor vitaminice, putem distinge: exocarenţa sau carenţa de origine exogenă, enterocarenţa, datorită cauzelor locale intestinale care înpiedică resorbţia în parte sau în totalitate a provitaminelor, care constă fie în imposibilitatea organismului de a transforma provitaminele în vitamine sau de a sintetiza unele vitamine, fie imposibilitatea de a întrebuinţa vitaminele din cauza insuficienţei funcţionale a unor organe.

Exocarenţa, este rezultatul unui aport insuficient de vitamine, datorită unei diete prost alcătuite, a unor nevoi crescute de vitamine a organismului - efort fizic, sarcină, alăptare, stări febrile - a pierderii de vitamine printr-o conservare necorespunzătoare sau prin prelucrarea culinară.

Enterocarenţa este legată de inflamaţia mucosei intestinale, de un tranzit accelerat, scăderea secreţiei biliare şi lipsa grăsimilor din alimentaţie absolut necesare pentru vitaminele liposolubile, achilia gastrică şi alcalinitatea conţinutului intestinal care duce la distrugerea unor vitamine hidrosolubile ca vitamina B_1 şi C, pierderea unor părţi din tractusul gastro-intestinal prin actul operator; toate acestea înpiedicînd resorbţia unor provitamine şi vi-

tamine prin mucoasa intestinală. Enterocarenţa poate fi corectată numai prin suprimarea cauzelor intestinale.

Endocarenţa, poate fi datorită perturbării activităţii florei microbiene din intestin, răspunzătoare de sinteza vitaminei K, insuficienţei hepatice care împiedică transformarea provitaminei A în vitamină sau în urma intensificării eliminării vitaminelor din organism ca în poliurie cînd se pierd cantităţi mari de vitamină B_1.

Toate aceste cauze care produc stări de carenţă vitaminică, mai pot fi împărţite în cauze fiziologice, care măresc consumul de vitamine şi cauze patologice, care împiedică folosirea vitaminelor, măresc nevoia de vitamine, duc la distrugerea lor sau intensifică eliminarea din organism.

Caracterul şi intensitatea manifestărilor de avitaminoză, depind şi de compoziţia hranei, ce se confirmă prin aceea că, apariţia avitaminozei B_1, poate fi accelerată în urma unui consum exagerat de glucide, sau carenţa în vitamina C poate apărea în urma consumului exagerat de proteine.

Combinînd în mod corespunzător în regimul alimentar, proteinele, lipidele, glucidele şi sărurile minerale, putem, păstrînd valoarea calorică a alimentaţiei să reducem la minimum nevoia organismului în vitamine (aşa numitul minim de vitamine).

Caracterul şi intensitatea manifestărilor de carenţă vitaminică, depind deci de compoziţia hranei, de concentraţia în vitamine a acestora, precum şi de starea organismului.

In ceea ce priveşte interpretarea clinică a stărilor de carenţă vitaminică, aceasta nu este deloc uşoară, deoarece în clinica umană nu poate exista o deficienţă vitaminică pură. Stările carenţiale sînt în general polideficiente, dintre care una dominantă îşi imprimă amprenta în tabloul clinic. Simptomele subiective ocupă un loc important în patologia vitaminică, dar în mediu colectiv, atît de penetrabil la autosugestie se impune o mare prudenţă în interpretarea lor. Metodele de laborator pentru aprecierea stării de vitaminoză sînt de un real folos, deoarece ele pot decela din timp unele modificări ale compoziţiei tisulare şi care preced apariţia simptomelor clinice.

Totuşi într-un număr de cazuri, capacitatea de echilibrare a organismului, interreacţiile vitaminice sau punerea în circuit a rezervelor de vitamine din unele organe şi ţesuturi, menţin cifrele înregistrate de laborator ca valori normale. Anomalia biochimică nu este depistată în aceste cazuri decît tîrziu, cînd carenţa este deja instalată.

Prin noţiunea de interreacţii vitaminice, se înţelege existenţa unor raporturi speciale - calitative, cantitative, funcţionale - ce intervin între factorii vitaminici alimentari. Interrelaţiile vitaminice se înpart în acţiuni vicariante, secundare şi simultane.

Acţiunile vicariante, cuprind cazurile în care sînt puse în evidenţă posibilitatea de substituire ale unor vitamine prin alta. In cele secundare sînt grupate consecinţele mai apropiate sau mai îndepărtate - favorabile sau defavorabile - a unei carenţe sau încărcări a unei vitamine date asupra alteia şi în sfîrşit, acţiunile simultane, reunesc consecinţele acţiunilor simultane, mai mult sau mai puţin complexe, a carenţelor sau încărcărilor multiple, a carenţelor simple sau multiple simultan cu încărcarea în una sau mai multe vitamine. In realitate aceste acţiuni nu pot fi separate atît de distinct, această clasificare avînd caracter mai mult sau mai puţin artificial.

Aprecierea stării de vitaminoză se efectuiază prin metode diferite şi specifice fiecărei vitamine în parte. Aceste metode se pot grupa în trei categorii: biologice, microbiologice şi chimice.

Metodele biologice folosesc testul profilactic şi testul curativ. Testul profilactic este bazat pe determinarea dozei necesare pentru prevenirea simptomelor de carenţă provocat la un animal hrănit cu un regim cunoscut şi lipsit de o anumită vitamină, dar suplimentat cu doze cunoscute ale substanţelor respective care trebuiesc determinate calitativ şi cantitativ. Testul curativ foloseşte animale, cărora li s-a provocat o avitaminoză experimentală prin lipsa din alimentaţie a vitaminei care urmează a fi determinată. La instalarea primelor simptome de avitaminoză se administrează doze cunoscute de vitamină şi se determină cantitatea minimă care vindecă avitaminoza.

Metodele microbiologice, folosesc ca sisteme test, microorganisme la care vitamina de determinat constitue o componentă de creștere indispensabilă. Aceste microorganisme pot fi bacterii sau ciuperci crescute pe medii speciale de componență controlabilă.

Metodele chimice și fizico-chimice, au început a fi folosite o dată cu cunoașterea proprietăților caracteristice ale diferitelor vitamine și sînt bazate pe reacțiile chimice și proprietățile fizicochimice specifice ale acestor componente.

Pentru a stabili o exprimare unitară a concentrațiilor vitaminelor s-a convenit stabilirea unor unități internaționale, ce sînt stabilite cu ajutorul preparatelor standard, de puritate optimă, ceea ce permite o comparare mai justă a valorilor vitaminice active.

Unitățile stabilite pe aceste preparate se exprimă în miligrame și în gama.

Clasificare și nomenclatură.

Vitaminele au fost înpărțite în două grupe majore, după solubilitate: liposolubile și hidrosolubile. Vitaminele liposolubile cuprind vitaminele A,D,E,K,ac. lipoic și acizii grași esențiali, care au proprietatea de a fi termolabile, rezistente față de acțiunea acizilor și alcalilor și care se depozitează în unele țesuturi și organe pentru a fi folosite ulterior în organism. Vitaminele hidrosolubile cuprind vitaminele complexului B, vitaminele C, PP,P, etc. substanțe în mare parte termolabile, rezistente față de acțiunea acizilor care le conservă și instabile în mediu alcalin. Nu cumulează în organism sub formă de rezerve și se elimină ușor imediat ce ajung la o anumită concentrație.

Concomitent cu procedeul de a desemna vitaminele prin literele majuscule ale alfabetului latin, se utilizează și denumirea medicală a afecțiunilor provocate de carența vitaminică la care se adaugă prefixul " anti " ale denumirii, reflectînd structura lor chimică.

Vitaminele liposolubile.

Vitamina A.

Vitamina A, mai poartă denumirea de retinol, vitamina antixeroftalmică, vitamina de creștere liposolubilă sau axeroftol. De

fapt este vorba de un grup de vitamine ale căror provitamine aparţin clasei carotenilor. Acest grup este reprezentat de vitamina A_1, A_2 şi produsele de dehidrogenare, oxidare şi dehidratare ale acestora, care îşi păstrează caracterul de vitamină A.

Structura chimică.

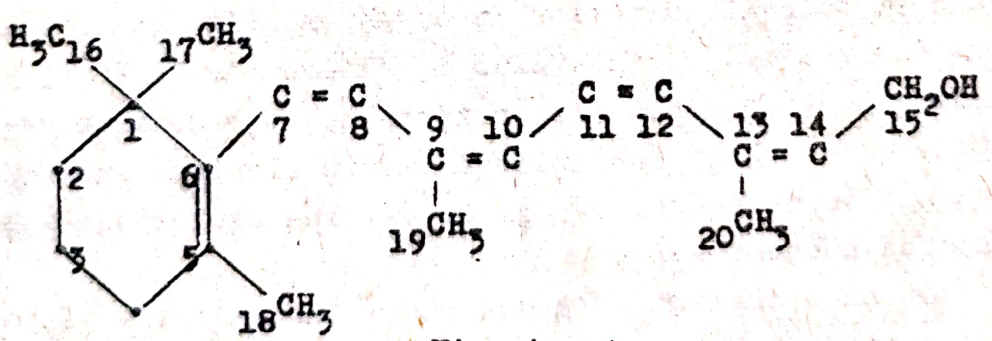
Vitamina A_1 este un alcool polietenic, care prezintă o serie de duble legături conjugate şi a cărei catenă se termină printr-un ciclu hexagonal.

Caracteristicile,structurale precise ale vitaminei A_1 sînt:

- un nucleu de beta iononă, purtător a unei singure duble legături între C_5 şi C_6.
- o catenă laterală cu patru duble legături conjugate.
- o funcţie de alcool primar în poziţia trans (neovitamina A prezintă această funcţie în poziţia cis)
- doi radicali metil în catena laterală la C_9 şi C_{13}, doi radicali în ciclu la C_1 şi un radical la C_3.

Prezenţa în plus a unei duble legături între C_3şi C_4 duce la vitamina A_2 sau dehidroretinol, fără pierderea proprietăţilor vitaminice.

Vitamina A_1 are formula următoare:



Vitamina A_1

Relaţia dintre structură şi funcţie.

De remarcat că proprietăţile vitaminice se menţin dacă funcţia alcool (- CH_2OH) este transformată în aldehidă (- CHO) sau în funcţie carboxilică (- COOH). Fixarea de hidrogen la nivelul dublelor leg..uri duce la pierderea proprietăţilor vitaminice.

Provitaminele A.

Organismul animal, nu poate sintetiza vitamina A, ci numai transforma provitaminele reprezentate prin caroteni. Aceştia sînt introduşi în organism prin alimente găsindu-se în cantitate mare în morcovi. Se cunosc trei tipuri de caroteni : alfa, beta şi gama. Dintre aceştia, beta carotenul este biologic mai activ deoarece din el se obţin două molecule de vitamina A, structura chimică a beta carotenului, fiind asemănătoare cu imaginea în oglindă a vitaminei.

Tot ca provitamină, figurează criptoxantina, ce se găseşte în porumbul galben, astaxantina, pectinoxantina, cintiaxantina şi pentaxantina; pigmenţi aflaţi la animalele marine.

Biogeneza.

Omul prezintă un mecanism carotenoidic special. Organul cu rol preponderent în metabolismul carotenilor este peretele intestinal cît şi ficatul, care dispun de un mecanism de sciziune enzimatică - carotenaza - cu rol în conversiunea carotenilor în vitamina A.

Proprietăţi fizice.

Vitamina A este insolubilă în apă, solubilă în grăsimi şi solvenţi organici. La temperatură ordinară este un lichid uleios, spre deosebire de provitaminele A (carotenii) care au culoarea portocalie. Această diferenţă de culoare se datoreşte prezenţei în molecula vitaminei A şi a carotenilor a dublelor legături conjugate, care dau naştere unui spectru de absorbţie unitar, cu atît mai deplasat spre roşu cu cît în moleculă sînt prezente mai multe duble legături conjugate. Vitamina A, are cinci duble legături conjugate, iar carotenul 11; benzile de absorbţie avansînd pînă în regiunea vizibilă a spectrului, substanţele apar colorate. Este autooxidabilă. In absenţa oxigenului este stabilă şi termostabilă. Este distrusă de razele ultraviolete şi cele luminoase.

Surse naturale.

Sursa principală de vitamină A pentru organismul uman, o constituie în primul rînd alimentele de origine vegetală bogate în caroteni (morcovul) şi de origine animală, bogate în vitamină A (gălbenuşul de ou, untul, untura de peşte). Laptele matern ca şi laptele integral au un conţinut ridicat în vitamină A.

Absorbţie, metabolism intermediar şi excreţie.

Absorbţia carotenoizilor alimentari, necesită prezenţa lipazei intestinale şi a bilei. Lecitina favorizează absorbţia. La fel şi hormonii tiroidieni. Astfel în hiperparatiroidism, absorbţia este crescută, iar ficatul este bogat în vitamină A. Transformarea provitaminelor A în vitamine se face pe măsura necesităţilor şi este reglată de nivelul vitaminei A în sînge. Din sînge vitamina A este luată şi depozitată în ficat sub formă de ester. La rîndul ei vitamina A este uşor absorbită de tractusul gastro-intestinal normal. Ingerată în cantităţi excesive este absorbită numai în parte, restul eliminîndu-se prin materii fecale.

Cum vitamina A este liposolubilă, absorbţia ei este legată de cea a lipidelor. Totuşi această legătură nu este chiar aşa de strînsă. Astfel dispersiile apoase de vitamină A sînt absorbite mai repede şi mai complet decît soluţiile uleioase.

După administrare de vitamină A, concentraţiile din plasmă cresc, atingînd un maximum în aproximativ patru ore. Pe măsură ce este depozitată în ficat, nivelul din sînge scade.

Pe căile obişnuite nu se elimină decît în cantităţi mici, o importantă cale de eliminare fiind laptele matern.

Rolul vitaminei A în organism.

Vitamina A îndeplineşte în organism următoarele roluri: în ciclul vizual, în menţinerea integrităţii structurale a epiteliilor şi mucoaselor, în buna funcţionare a glandelor cu secreţie internă şi în unele procese metabolice.

Rol în ciclul vizual.

Vitamina A, participă la regenerarea pigmenţilor fotosensibili retinieni legaţi de adaptarea ochiului la lumina crepusculară şi la cea colorată.

Adaptarea ochiului la întuneric este o funcţie atît a conurilor cît şi a bastonaşelor din retină. Conurile realizează adaptarea primară sau iniţială, proces rapid realizat în cîteva minute. Adaptarea secundară este îndeplinită de către bastonaşe şi acestea se realizează în 30 de minute şi chiar mai mult.

Procesul acesta de adaptare este un proces chimic şi constă

din formarea de pigmenţi fotosensibili în retină; aceşti pigmenţi expuşi la o lumină de mică intensitate se descompun dînd naştere impulsului nervos. In bastonaşe pigmentul fotosensibil este cunoscut sub denumirea de rodopsină iar în conuri de iodopsină. Aceşti pigmenţi sînt cromoproteide, a căror grupare prostetică face parte din grupa carotenilor şi care este aceiaşi la ambii pigmenţi. Se deosebesc între ei numai prin gruparea proteică.

Rodopsina, sau purpura vizuală, este o combinaţie între o proteină denumită opsină sau scotopsină şi o grupare prostetică, retinenul care este aldehida vitaminei A.

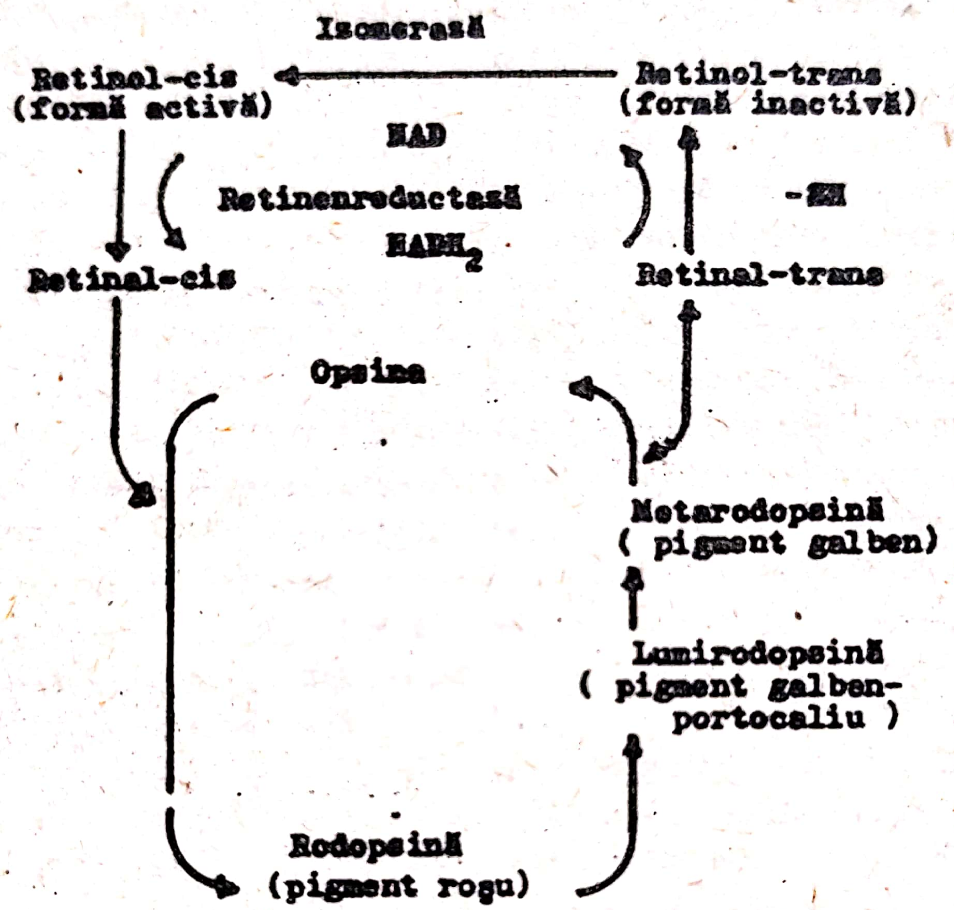
Procesul de formare şi de descompunere a rodopsinei are loc printr-o succesiune de atape. Vitamina A (retinol) mobilizată din ficat sau ajunsă direct în sînge în urma aportului exogen, se prezintă sub forma unui izomer (cis), biologic activă, denumită şi neovitamină A. Aceasta, ajunsă la nivelul vaselor sanguine, care irigă retina, suferă o reacţie de reducere enzimatică sub acţiunea retinenreductazei, care are drept coenzimă NAD-ul, transformîndu-se în retinal cis. Rodopsina sau purpura vizuală se sintetizează în urma interacţiunii între opsină şi retinal-cis, pigment fotosensibil, roşu, cu greutate moleculară mare.

Rodopsina în prezenţa radiaţiilor luminoase, de o anumită lungime de undă (385 -600 nm) se transformă în lumirodopsină, compus intermediar, instabil, colorat în roş-portocaliu şi care la întuneric, duce la formarea metarodopsinei, produs labil şi de culoare galbenă. Tot la întuneric, dar în prezenţa apei, are loc descompunerea metarodopsinei în retinal şi opsină, în care aldehida vitaminei A se găseşte sub formă de izomer trans, formă biologic inactivă.

Intreg acest proces fotochimic de descompunere a rodopsinei este ireversibil. Ulterior, în prezenţa retinenreductazei şi a NAD-ului retinalul -trans este redus în retinol-trans care părăsind retina ajunge în torentul circulator, unde suferă o nouă modificare stereochimică sub acţiunea unei izomeraze pentru a forma retinolul-cis, formă activă.

In urma acestui proces, o parte din vitamina A se consumă, necesitînd un aport exogen de vitamină A şi are loc eliberarea de gru-

pări sulfhidrilice libere care produc energia necesară declanşării impulsului nervos.



Ciclul visual

Aportul insuficient de vitamină A, duce la o sinteză scăzută de rodopsină, In consecinţă asistăm la o scădere a acuităţii vizuale, la o pierdere a capacităţii de adaptare la întuneric, afecţiune cunoscută sub denumirea de hemeralopie, iar în stadiu mai avansat de nictalopia proces prompt reversibil, dacă se corectează deficitul de vitamină A.

Acest stadiu iniţial de carenţă în vitamina A este dificil de diagnosticat la sugari şi copii mici, singurul simptom obiectiv fiind edemul retinian. In urma unei hipovitaminoze de lungă durată sau accentuate, apar modificări degenerative grave, ce se traduc prin keratinizarea celulelor conjunctivale şi ale corneei, ducînd

la ulceraţia acestora. Acest stadiu se numeşte xeroftalmie şi poate duce la orbire. Tulburările trofice, pot fi însoţite şi de suprainfecţie, care duce la perforarea corneei şi a globului ocular, mai ales la sugari, dînd keratomalacie.

Rol epitelioprotector.

Funcţia şi integritatea structurală a celulelor epiteliale din tot organismul depind de un aport suficient de vitamină A. Carenţa în vitamină A, alterează morfologic şi funcţional celulele epiteliale. Hipovitaminoza determină transformări atrofice şi metaplazice ale tegumentelor. Se produce o cheratinizare a epiteliilor, care prezintă un intens proces de descuamare, devenind mai sensibile la infecţii. Pielea devine uscată, iar secreţia sudorală diminuă în cantitate. Leziunile cutanate se pot generaliza pe tot corpul în afară de faţă, suprafeţele palmare şi plantare. Părul devine uscat şi friabil, pe unghii apar striaţiuni transversale şi longitudinale iar pielea degetelor devine rugoasă.

Epiteliul căilor respiratorii superioare şi ale tubului digestiv suferă modificări morfofuncţionale.

Rol în funcţia glandelor endocrine.

In funcţia aparatului genital, carenţa vitaminică, duce la o cheratinizare a tractusului genital, afecţiune cunoscută sub denumirea de colpocheratoză, semn ce este destul de precoce. Se remarcă o tulburare în funcţia ovariană mergînd pînă la sterlitate.

Alte roluri.

Carenţa vitaminică, este însoţită de o mare frecvenţă în formarea de calculi urinari multipli. Resturile epiteliale formează nucleii calculilor care se desvoltă.

Ca în toate cazurile de carenţă, a factorilor esenţiali, lipsa vitaminei A, duce la o întîrziere în creştere şi desvoltare normală, a organismelor tinere.

Datorită acţiunii de apărare a epiteliilor, vitamina A joacă şi un rol antiinfecţios. De asemenea vitamina produce o modificare a echilibrului mineral în sînge, în sensul că în hipovitaminoză, fosforul, calciul, magneziul şi potasiul scad.

La nivelul cavităţii bucale, starea de hipovitaminoză se tra-

duce prin cheratinizarea şi tumefacţia gingiilor. In perioada de formare a dinţilor poate să ducă la inperfecţiuni sau la absenţa smalţului şi a dentinei. Blocarea lumenului canalelor excretoare glandulare de către celulele epiteliale descuamate poate diminua secreţia salivară.

Hipervitaminoza A.

Aportul crescut de vitamină A, produce un sindrom toxic cunoscut în special la copii. De obicei aceste aporturi mari erau rezultatul unui exces de vitaminoterapie profilactică sau din cauza folosirii greşite a uleiului din ficatul unui peşte, denumit percomorf, în locul uleiului din ficatul de morun, mai puţin bogat în vitamina A.

Intre începutul supradozării şi apariţia semnelor clinice de intoxicaţie, există o perioadă latentă de 4-6 luni sau chiar mai mult.

Semnul cel mai manifest de hipervitaminoză este apariţia unor tumefacţii subcutanate, de obicei la antebraţ, dar care pot să apară şi în alte regiuni. Leziunile sînt sensibile şi dureroase. Un alt simptom caracteristic este dat de leziunile osoase ce sînt multiple. Nu lipseşte nici anorexia, pruritul, buzele uscate şi fisurate, părul rar şi aspru.

Tratamentul constă numai în simpla suspendare a vitaminei.Cea mai mare parte din simptome dispar în curs de o săptămînă.

Necesarul organismului în vitamine.

Nevoia de vitamină A este legată de cantitatea necesară de vitamină pentru menţinerea unei adaptări normale la întuneric, la care se adaugă un cuantum suplimentar de siguranţă pentru acoperirea variaţiilor de absorbţie şi utilizare a vitaminei.

Noul născut dispune de un depozit de vitamină A în ficat, obţinut de la mamă prin circulaţia feto-placentară. Nevoia zilnică a copiilor se situiază între 1000 - 2000 U I. Adultul are nevoie în medie de 3000 U I. In sarcină şi alăptare, ca şi persoanele cu profesiuni, la care vederea este suprasolicitată, nevoia zilnică este mult crescută faţă de cea a adultului.

Vitaminele D

Grupul vitaminelor D, este format din cinci vitamine cu structură chimică şi acţiune fiziologică asemănătoare avînd indicele numeric de la 2 - 6.

Structura chimică

Vitaminele D sînt derivaţi ai sterolilor fiind de tipul androstandienului. La carbonul 3 al primului ciclu (ciclu A) prezintă o grupare hidroxil (- OH). Ciclul II (ciclu B) prezintă legături duble conjugate, pînă la 3, în poziţia 5,7 şi 10, ciclul fiind deschis.

Catena laterală este nesaturată şi conţine 9 atomi de carbon, fiind legată de ciclul pentagonal al nucleului sterolic, la nivelul carbonului 17. Identitatea ciclurilor conferă proprietatea cunoscută, antirahitică, fiind dependentă de existenţa dublelor legături conjugate în ciclul II.

Relaţia dintre structură şi funcţie.

Vitaminele sînt active cît timp gruparea hidroxilică din poziţia 3 este liberă. Esterii vitaminelor D sînt inactivi. Intensitatea acţiunii vitaminice este legată de structura catenei laterale, avînd o specificitate de compus. Catena laterală saturată conferă o activitate mai redusă. Prin înlocuirea grupării metil cu gruparea etil, activitatea de asemenea scade.

La aceste vitamine se întîlneşte şi o specificitate de specie în sensul că nu acţionează egal asupra diferitelor animale.

Provitaminele D.

Provitaminele D, au structura asemănătoare vitaminelor D, cu deosebirea că ciclul II al nucleului sterolic este închis şi prezintă două duble legături conjugate în poziţia 5 şi 7. Următorii steroli pot fucţiona ca provitamine: ergosterol, 7-dehidrocolesterol, 22-dihidroergosterol, 7- dehidrositosterol şi 7-dehidrostigmasterol.

Biogeneza.

Transformarea provitaminelor în vitaminele D, reprezintă un proces chimic complex, care are loc în mai multe etape sub acţiunea razelor ultraviolete, catodice, emanaţii de radiu, etc,

Procesul este deci fotochimic, ireversibil şi dependent de lungimea de undă. Etapele de activare a ergosterolului în vitamină D_2 sînt următoarele:

Ergosterol ---→ lumisterol ---→ tahisterol ---→ vit D_2

Etapa de transformare a ergosterolului în lumisterol, constă în deplasarea radicalului metil de la nivelul C_{10} din poziţia cis în poziţia trans, faţă de planul moleculei. Această modificare de epimerizare este caracteristică tuturor provitaminelor cu acelaşi sistem de duble legături conjugate, cum este ergosterolul, 7- dehidrocolesterolul şi 22- dihidroergosterolul. Lumisterolul prezintă absorbţia maximă la 265 şi 280 nm.

Etapa de transformare a lumisterolului sub acţiunea razelor ultravialete constă în deschiderea ciclului între C_9 şi C_{10} cu formarea unei duble legături între C_1 şi C_{10} din ciclul A. Ca urmare rezultă tahisterolul. Acesta prezintă proprietatea de a creşte nivelul calciului plasmatic, fără însă să prezinte o acţiune antirahitică. Absorbţia maximă are loc la 268, 280 şi 294 nm. Este antioxidabil.

Un derivat hidrogenat, este dihidrotahisterolul, cunoscut sub denumirea de AT_{10} sau compusul antitetanic 10. Acest produs previne şi vindecă tetania, fiind de 10 ori mai activ decît tahisterolul.

Tahisterolul, precursorul vitamieni D_2, prin iradiere, suferă deplasarea dublei legături dintre C_{10} şi C_1 între gruparea metil substituită şi C_{10} cu formarea unei grupări metilenice. ($= CH_2$) Rezultă vitamina D_2 sau calciferolul, caracterizată prin proprietatea fiziologică, cunoscută, de a preveni rahitismul.

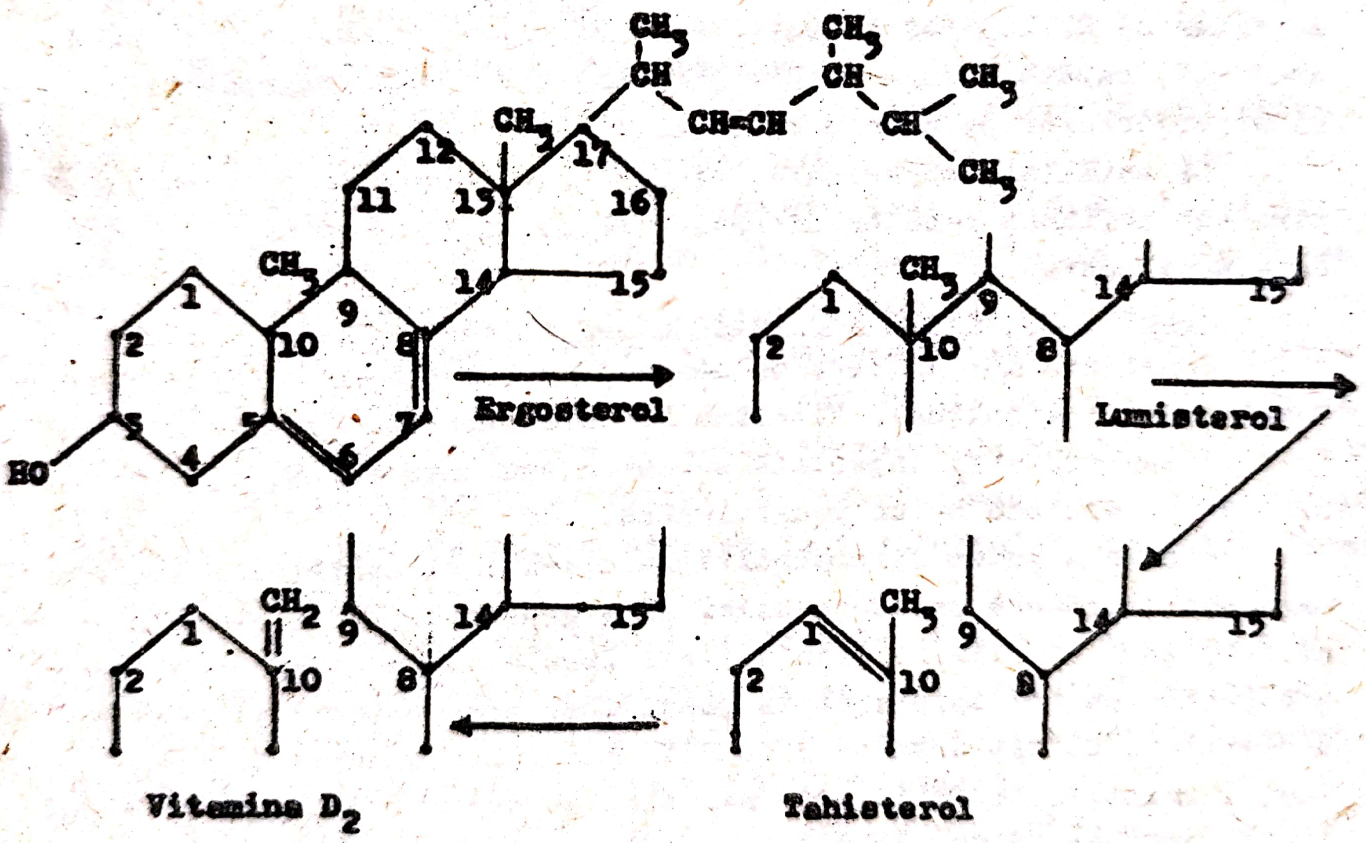
Suprairadierea vitaminei D_2 duce la pierderea proprietăţii antirahitice şi transformarea ei într-o serie de produşi toxici şi anume toxisterolul şi suprasterolul I şi II.

In vivo, sub acţiunea razelor ultraviolete, aceşti produşi nu apar, datorită probabil unui mecanism protector ce se găseşte în piele.

Provitamina 7-dehidrocolesterolul prezintă 3 duble legături conjugate în ciclu, la nivelul C_5, C_7, şi C_{10}. Catena laterală este saturată. Se găseşte în piele şi prin iradiere la lungimea de undă

de 286 nm se transformă în vitamină D_3 sau colecalciferol.

Provitamina D_4 este 22- dehidroergosterolul. Se deosebeşte de provitamina D_2 prin aceea că are catena laterală saturată. Provitamina D_5 sau 7-dehidrositosterolul are catena laterală saturată şi la C_{24} o grupare etilică. In sfîrşit, provitamina D_5 sau 7- dehidrostigmasterolul, prezintă legătură dublă între C_{22}- C_{23}.



Biogeneza vitaminei D_2

Proprietăţi fizice.

Provitaminele D, sînt relativ termostabile, distrugîndu-se la 180 °C; sînt rezistente la acţiunea oxigenului. In mediu acid sînt mai stabile decît în mediu alcalin. Vitamina D_2 este optic activă, fiind dextrogiră.

Surse naturale.

Cea mai bogată sursă naturală de vitamine D este uleiul din ficatul peştelui Cambula. Alte surse bogate sînt date de uleiurile din ficatul peştilor osoşi (ficatul de ton albastru). Cantitatea de vitamină creşte de la 100 UI cît este în ficatul de Morrhua pînă la 4000 UI / gram cît este în ficatul de ton albastru. Alte surse animale de vitamină D sînt date de gălbenuşul de ou, untul, smîntîna şi laptele. Dacă animalele au primit în prealabil, ergosterol iradiat, conţinutul în vitamină D al alimentelor creşte.

Alimentele de origine vegetală sînt în general surse sărace în vitamină D, lipsind în multe uleiuri vegetale. Drojdia de bere iradiată, capătă o mare putere antirahitică, datorită cantităţii mari de ergosterol pe care o conţine.

La animalele superioare, pielea este bogată în provitamine D care sub acţiunea razelor ultraviolete se transformă în vitaminele corespunzătoare.

Absorbţie, metabolism intermediar şi excreţie.

Calea cea mai eficace de administrare a vitaminei D este tractusul gastro-intestinal. Vitamina D poate pătrunde şi prin pielea intactă sau poate fi injectată subcutan sau intramuscular, atunci cînd este asociată cu un vehicul gras.

Pentru a putea fi absorbită la nivelul vilozităţilor intestinale este necesară prezenţa bilei şi a grăsimilor. Din cantitatea ingerată, 25 % se elimină prin materii fecale..De asemeni, în procesul absorbţiei,un rol important îl joacă doza administrată şi gradul dispersiei. Cu cît doza este dată în mai multe reprize şi în concentraţii relative, cu atît este mai bine absorbită. Vitamina D circulantă este legată de albumine şi alfa $_2$ globuline. De aportul în vitamină D, beneficiază toate ţesuturile şi organele care în urma administrării de vitamină, devin puternic antirahitice. Calciferolul nu este forma activă a vitaminei D în ţesuturi. Forma metabolică activă care induce transportul calciului prin peretele intestinal este 1, 25 dihidroxicolecalciferol ($1,25-(OH)_2-D_3$). Prima hidroxilare la C_{25} are loc în mitocondria hepatică iar a doua hidroxilare la C_1 în rinichi. Sinteza este reglată de nivelul calciului din ser, fiind inhibată de nivelul normal sau crescut de calciu şi crescută

în hipocalcemie. In afecţiunile renale cronice, de asemeni sinteza este perturbată.

Vitamina D nu este distrusă de ţesuturi ci se pierde încet prin excreţia. Dovada o constitue faptul că în intoxicaţia cu vitamina D sînt necesare cîteva luni pînă cînd calcemia revine la normal. Calea cea mai cunoscută şi de elecţie pentru eliminarea vitaminei D o reprezintă laptele. Celelalte căi sînt puţin cunoscute.

Rol în organism.

Vitamina D îndeplineşte în organism multiple roluri: rol în metabolismul fosfo-calcic, în metabolismul acidului citric, lipidic, glucidic şi al unor acizi aminaţi.

Rol în metabolismul fosfo-calcic.

Pentru înţelegerea rolului vitaminei D în metabolismul fosfo-calcic, trebuie notat că lipsa vitaminei D declanşează o serie complexă de fenomene, interesînd şi hormonul paratiroidian. Rolul vitaminei D, constă în primul rînd în intervenţia sa în procesele de absorbţie intestinală.

Astfel, vitamina D înpiedică eliminarea fosforului şi calciului prin materiile fecale. Efectul primar constă în înpiedicarea excreţiei de calciu, care face să scadă excreţia de fosfor, înpiedicînd în felul acesta formarea de fosfaţi de calciu insolubili în intestin. Scăderea excreţiei de calciu este de fapt rezultatul absorbţiei crescute din intestin.

Ca urmare a acestui proces crescut de absorbţie are loc creşterea nivelului calciului plasmatic şi, secundar acestuia, scăderea secreţiei hormonului paratiroidian. Din această cauză scade excreţia de fosfaţi prin urină şi creşte fosforul plasmatic.

Favorizînd absorbţia calciului, care asociată cu un aport suficient de calciu, vitamina D menţine concentraţia normală a calciului extracelular şi înlesneşte depunerea sărurilor de calciu în oase ca urmare a unirii ionilor de calciu cu ionii de fosfat.

Pentru formarea acestui compus, fosfatul tricalcic, în cursul procesului de osificare este necesară menţinerea raportului Ca:P la valoarea de 1-2.

Procesul de mai sus, este rezultatul acţiunii dozelor fiziolo-

gice de vitamină D asupra absorbţiei intestinale.

In lipsa vitaminei D, absorbţia calciului nu se mai face în măsura necesară, ca urmare are loc o scădere a calciului din plasmă şi secundar acestuia o creştere a hormonului paratiroidian şi deci o demineralizare a scheletului.

Carenţa în vitamina D la copil duce la apariţia rahitismului, la care sînt asociate şi alte cauze şi anume:

- Factori climatici. Lipsa soarelui şi deci a razelor ultraviolete, face ca 7-dehidrocolesterolul din piele să nu se mai transforme în vitamină D_3. Incidenţa rahitismului este mai mare în zonele cu latitudine nordică, datorită faptului, că soarele este mai aproape de orizont ca şi iarna, stratul atmosferic înpiedicînd pătrunderea razelor ultraviolete, Există o fluctuaţie a fosforului sanguin, care este scăzut iarna şi crescut vara. Lumina solară îşi exercită efectele sale şi indirect prin reflexie (de pe cer, apă, clăriri de culori deschise)

- Factori alimentari. Aceştia constau în primul rînd în prezenţa vitaminei D în alimente, apoi o cantitate suficientă şi într-un anumit raport a calciului şi fosforului care trebuie să fie de 2. Unele substanţe din alimente ca acidul lauric din margarină, acidul oxalic din roşii, formează complexe insolubile cu calciu, înpiedicînd absorbţia acestuia.

Excesul de alcaline duce la formarea de fosfaţi amoniacomagnezieni care se elimină prin materiile fecale.

Cerealele au un efect anticalcifiant , datorită faptului că fosforul se găseşte sub formă neutilizabilă şi anume ca acid inozit-hexafosforic sau fitic. Ac. fitic se combină cu calciu şi magneziu formînd un compus complex, fitina. Fierberea cu acid clorhidric, hidrolizează acest compus, punînd în libertate, fosforul, calciul şi magneziu într-o formă utilizabilă, favorizînd calcificarea.

- Factorii digestivi. Lipsa bilei, deranjamentele intestinale pot favoriza apariţia rahitismului.

- Vîrsta şi ritmul creşterii. Rahitismul este boala primilor ani de viaţă, putînd debuta chiar la cîteva săptămîni după naştere, dar mai frecvent între luna a treia şi a zecea. După doi ani de la

naştere, rahitismul apare rar şi nici nu progresează după această perioadă. Copii imaturi sînt susceptibili la rahitism, datorită rezervelor incomplete. Ritmul mai accelerat de creştere, favorizează apariţia rahitismului.

Modificările caracteristice, biochimice, apar atît în sînge cît şi în urină.

In sînge, apare o scădere a valorii fosforului mineral, care reprezintă de fapt un semn de mare valoare diagnostică. Calciul este deobicei normal, dar poate scădea în timpul evoluţiei rahitismului, ducînd la apariţia fenomenelor de tetanie. Conţinutul în magneziu este crescut. Fosfataza alcalină este întodeauna crescută de la 10 U Bodanschi cît sînt normale la copil la 150 U B.

In urină se constată o eliminare crescută de fosfaţi acizi mai ales în insuficienţă de amoniogeneză iar în materii fecale se constată prezenţa fosfaţilor amoniaco-magnezieni.

Rahitismul adulţilor este cunoscut sub denumirea de osteomalacie; datorită fie conţinutului sărac în vitamină D a alimentelor, fie unei proaste absorbţii intestinale, el poate apărea şi la această vîrstă.

<u>Rolul vitaminei D, în unele metabolisme.</u>

Vitamina D, intervine în metabolismul citratului, mărindu-i concentraţia în sînge. Acidul citric deţine un rol în procesul de osificare prin formarea de citrat de calciu, compus solubil şi uşor absorbabil.

Metabolismul lipidic, este strîns legat de efectul vitaminei D. Lipsa de grăsimi din alimentaţie înpiedică absorbţia vitaminei.

Metabolismul glucidic este stimulat de prezenţa vitaminei D, care asigură fosforilarea hexozelor, după cum metabolizarea aminoacizilor, în special histidina, este strîns legată de prezenţa vitaminei D.

<u>Relaţia dintre vitamina D şi desvoltarea dentiţiei.</u>

In stările de hipovitaminoză D, la tineri are loc o întîrziere în apariţia dentiţiei definitive, îngroşarea ţesutului osos a maxilarelor şi lipsa de regularitate în implantarea dinţilor. Smalţul dentar este decalcificat, prezentînd o pigmentaţie anormală.

Administrarea vitaminei D la copii mici, favorizează desvoltarea şi maturaţia dinţilor normali, mărind rezistenţa faţă de apariţia cariilor.

Anomaliile structurale a dinţilor pot fi deci legate de aportul în vitamină D, gradul de iradiere, aportul de alimente anticalcificante şi/de aportul de calciu, fosfor şi magneziu.

Hipervitaminoza D.

Administrarea de cantităţi mari de vitamină D, duce la tulburări metabolice cunoscute sub denumirea de hipervitaminoză D, fiind deci un sindrom toxic. Tabloul biochimic constă în creşterea valorii calciului în sînge şi a azotului neproteic iar valorile fosforului variază.

Elementul patologic caracteristic, cu consecinţe grave, este calcificarea metastatică în ţesuturile moi şi în special nefrocalcinoza, calcifierea aortei, anorexie etc.

Prin suprimarea administrării de vitamină D, prin aplicarea unui regim sărac în calciu şi printr-un aport crescut de lichide, asistemă la o mobilizare lentă din ţesuturile moi a calciului şi o revenire la normal a calcemiei. Funcţia renală atunci cînd nu a fost compromisă grav se normalizează.

Necesarul organismului în vitamină D.

Necesarul organismului în vitamină este variabil; sugarul şi gravidele au nevoie de 400 U I zilnic, iar adultul de 15 U I .

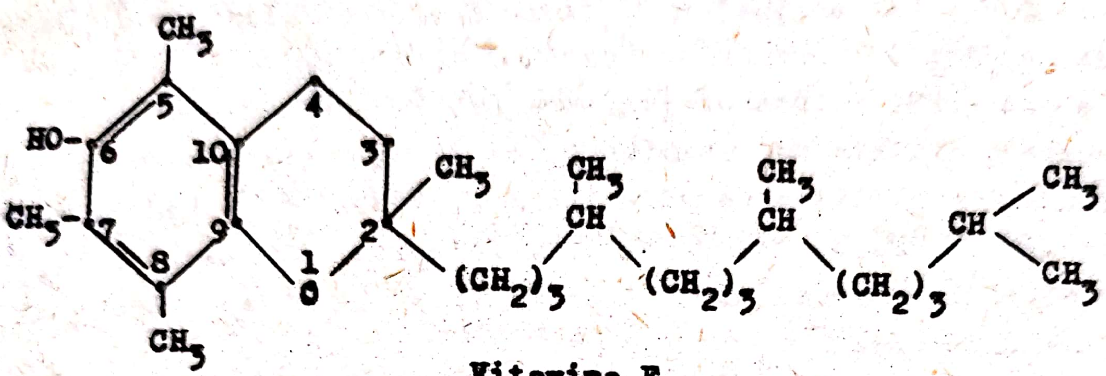
Vitaminele E

Vitaminele E sau tocoferolii, denumiţi încă şi factorul antisterlităţii, sînt în număr de şapte cu structură analoagă, dintre care primii patru au fost cei mai bine studiaţi. Sînt cunoscuţi sub denumirea de alfa, beta, gama şi delta tocoferolul. Ca şi vitaminele descrise pînă acum, sînt liposolubile.

Structura chimică.

Tocoferolii sînt derivaţi ai cromanului. Nucleul de croman este format dintr-un ciclu benzenic şi un heterociclu, format la rîndul lui din 5 atomi de carbon şi un oxigen piranic în poziţia para. La nivelul C_2 ciclul oxigenat este substituit printr-un rest de fitol. Alfa tocoferolul sau vitamina E, prezintă la C_6 o fun-

cţie -OH. La nivelul C_2 prezintă un radical fitil, iar la C_2,C_5 C_7 şi C_8 cîte un radical metil.



Vitamina E

β- tocoferolul prezintă un metil mai puţin în poziţia 7. γ-tocoferolul conţine un metil în minus în poziţia 5. δ-tocoferolul prezintă numai un singur radical metil în poziţia 8.

In prezent tocoferolii au fost sintetizaţi pornind de la hidrochinone şi bromură de fitil în prezenţa unui catalizator.

<u>Relaţia dintre structură şi funcţie.</u>

Modificarea structurii chimice a catenei laterale duce la pierderea activităţii biologice. De asemeni, activitatea biologică este strîns legată de numărul radicalilor metil de la nucleul benzenic, α-tocoferolul fiind cel mai activ

<u>Proprietăţile fizice.</u>

Vitaminele E se prezintă sub formă uleioasă. Prin esterificare dau compuşi cristalini. Aerul şi razele ultraviolete îi descompun. Hidrochinona, exercită o acţiune de protecţie faţă de agenţii oxidanţi .

<u>Surse naturale.</u>

Tocoferolii sînt sintetizaţi numai de organismele vegetale, de frunzele verzi ale acestora, unde se găsşte fitolul ce însoţeşte clorofila. Seminţele, dar mai ales embrionul acestora, conţin o cantitate mare de vitamină E. O sursă bogată în vitamină E o reprezin-

tă uleiurile vegetale.

Absorbţie, metabolism şi excreţie.

Vitamina E este incomplect absorbită la nivelul tractusului gastro-intestinal; 50 % excretîndu-se prin materii fecale. Ingerarea de tocoferol extraalimentar duce la creşterea eliminării. După absorbţie, ajunge în torentul circulator pentru ca în cele din urmă să fie distribuite tuturor ţesuturilor. Tesutul adipos prezintă cea mai mare cantitate de vitamină E. Se elimină prin lapte şi ouă.

In urină cantitatea de vitamină E eliminată este foarte mică. In fecale cantitatea de tocoferol este datorită eliminării prin bilă. Metabolismul intermediar al tocoferolilor la nivelul ţesuturilor nu este cunoscut.

Rolul în organism al vitaminelor E.

Prin modificarea conţinutului în grăsimi şi proteine, a unui regim sărac în vitamină E, apar la animalele de experienţă o diversitate de semne şi simptome. In starea de carenţă, sînt interesate organele de reproducere, muşchii şi sitemul cardio-vascular.

Organele de reproducere.

Absenţa vitaminei E la mascul, duce la o sterlitate ireversibilă datorită degenerării epiteliului germinativ. La femelă carenţa moderată lasă desvoltarea normală a fătului care ulterior moare şi are loc resorbţia conţinutului uterin, datorită unui viciu al circulaţiei fetale.

Distrofia musculară.

Leziunile anatomice constau dintr-o degenerescenţă hialină, pierderea striaţiilor musculare,reacţii inflamatorii în ţesutul interstiţial conjunctiv şi calcifierea fibrelor musculare necrozate. Mecanismul constă,în parte, dintr-un consum exagerat de oxigen de către ţesutul muscular interesat şi modificări ale sistemelor enzimatice .

Sistemul cardio-vascular.

Acest aparat este interesat şi el, ca urmare a distrofiei muşchiului cardiac.

Alte roluri.

In procesul de fosforilare oxidativă, vitamina E participă la nivelul catenei de oxidare a citocromilor, intervenind în me-

canismul transferului de electroni între citocromul b şi c.

Vitamina E prezintă o acţiune antioxidantă, datorită grupului -OH. Ca urmare are un efect protector asupra grăsimilor evitînd rîncezirea. Acest efect protector se exercită şi asupra ţesuturilor.

Necesarul organismului în vitamina E.

Necesarul organismului în vitamină nu depăşeşte 30 mg pe zi, pentru un adult, ce se capătă printr-un regim normal.

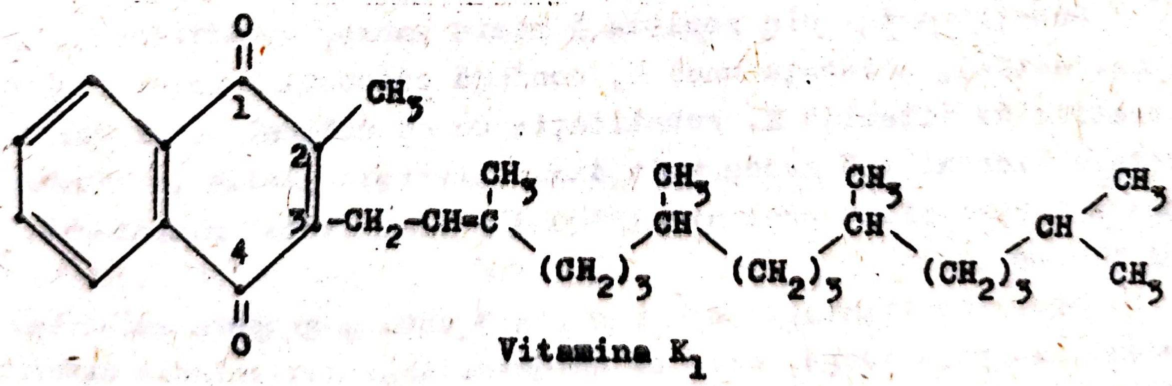
Vitaminele K

Grupa vitaminelor K, mai poartă denumirea şi de vitamine de coagulare, vitamine antihemoragice, factor protrombinic sau Phyllochinone. Reprezentanţii acestui grup sînt vitaminele K_1 şi K_2 caracterizaţi printr-o mare activitate biologică.

Structura chimică.

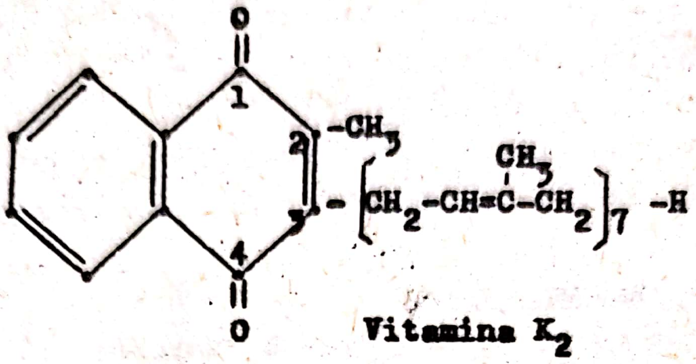
Toate vitaminele K sînt derivaţi de naftochinonă, fiind formaţi dintr-o catenă izoprenică aciclică, saturată sau nesaturată, legată de un ciclu naftochinonic.

Vitamina K_1 de origine vegetală este un 2- metil-1,4- naftochinonă, care prezintă în poziţia 3 un radical corespunzătot fitolului ($C_{20}H_{39}$) de unde şi denumirea de filochinonă.



Vitamina K_1

Vitamina K_2 de origine animală, prezintă în aceiaşi poziţie un radical difarnezil ($C_{30}H_{49}$) de unde şi denumirea de farnochinonă.



Vitamina K_2

Un număr de derivaţi sintetici ai naftochinonei, prezintă o activitate asemănătoare cu ai vitaminei K naturale. Dintre aceste substanţe, face parte menadiona, care se deosebeşte de grupa vitaminelor K naturale prin prezenţa unui H în locul radicalului substituit în poziţia 3 a ciclului.

<u>Relaţia dintre structură şi funcţie.</u>

Pentru ca un compus să manifeste proprietăţi de vitamină K, trebuie să îndeplinească următoarele condiţii:

- să prezinte un nucleu benzenic nesubstituit.
- prezenţa radicalului metil în poziţia 2
- prezenţa unui substituent în poziţia 3

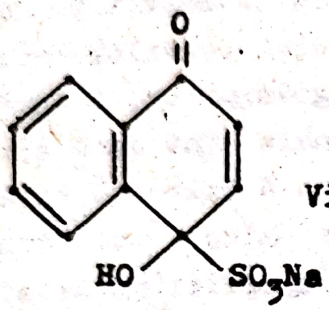
Substituentul din poziţia 3 poate varia, modificînd şi activitatea. Astfel, prezenţa unui H, conferă compusului proprietăţi remarcabile de vitamină K, substituţia cu un radical metil sau cu o grupare hidroxilică scade mult din activitate. Astfel, ftiocolul, compusul hidroxilat prezintă 1/500 din activitatea menadionei, compus nesubstituit.

Dacă substituentul din poziţia 3 este o grupare amino sau o catenă laterală lungă, ceea ce caracterizează vitaminele naturale, activitatea vitaminică devine maximă, mai ales dacă numărul atomilor de carbon este de 20 -30.

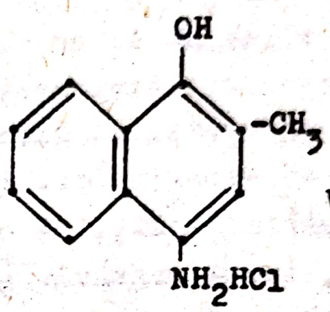
Menadiona, compus sintetic hidrosolubil, este tot atît de activă ca şi vitamina K_1 dacă se ţine cont de molaritate. Derivaţii activi hidrosolubili de menadionă, reprezentaţi prin sarea de sodiu

a bisulfitului sau sarea tetrasodică a esterului acidului difosforic se transformă în organism în menadionă.

Dacă grupările -OH din poziţiile 1 şi 4 a menadionei se înlocuesc cu una sau două grupări aminice se obţine vitamina K_5, K_6, sau K_7 care se prezintă sub formă de monoclorhidrat sau diclorhidrat



Vicasolul



Vit. K_5

Unele benzochinone cu substituţii poliizoprenice se găsesc în natură, asociate vitaminei K. Astfel, cloroplastele din plante, conţin plastochinone, iar mitocondriile din plante, bacterii şi animale conţin ubichinone. Acestea nu pot înlocui vitamina K în biosinteza factorilor coagulării ai sîngelui.

<u>Proprietăţi fizice.</u>

Vitaminele K, sînt substanţe liposolubile, prezentîndu-se sub formă de ulei galben-deschis, cu maxime de absorbţie diferite, ceea ce permite diferenţierea lor. Menadiona ca şi derivaţii săi sînt solubili în apă.

<u>Surse naturale.</u>

In natură vitaminele K să găsesc în regnul vegetal înpreună cu clorofila. Lucerna, varza, acele de brad, sînt surse principale de vitamină K. Prin uscare, vitaminele K nu se distrug. Dintre sursele animale, numai ficatul de porc şi gălbenuşul de ou, conţin vitamina K.

O sursă importantă de vitamină, o reprezintă flora microbiană intestinală, dar în general toţi germenii sînt răspunzători de existenţa vitaminei K. La majoritatea mamiferelor, există o simbioză între flora intestinală şi organism, în sensul că vitamina K, produsă de flora microbiană este folosită de organism, ceea ce explică

apariţia stărilor de hipovitaminoză K în urma distrugerii florei intestinale sau starea de hipovitaminoză de la noii născuţi a căror floră intestinală nu este încă desvoltată.

In felul acesta se explică şi independenţa multor animale faţă de aportul alimentar pentru vitamina K.

Absorbţie, metabolism şi excreţie.

Aportul exogen alimentar cît şi flora intestinală, asigură organismul cu vitamină K, cu condiţia prezenţei acizilor biliari, în special a acidului dezoxicolic. Prezenţa grăsimilor, o bună funcţie hepatică şi integritatea mucoasei intestinale sînt condiţii necesare, resorbţiei vitaminelor. Pentru vitamina K hidrosolubilă, absorbţia nu necesită condiţiile de mai sus. Vitamina K este transportată de limfă, toate organele şi ţesuturile benefiiind de aportul în vitamină. In sînge concentraţia este relativ mică, ficatul avînd în schimb o afinitate mai mare. Eliminarea se face prin materii fecale, laptele matern şi probabil prin placentă.

Rolul în organism al vitaminelor K.

Vitamina K îndeplineşte în organism multiple roluri: componentă principală în procesul de coagulare, participă în procesul de fosforilare oxidativă etc.

Rol în procesul de coagulare.

Pentru a înţelege rolul vitaminei în coagulare, trebuie să cunoaştem schema generală a coagulării sanguine. Se disting trei etape mari: formarea de tromboplastină endogenă inactivă, convertirea protrombinei în trombină şi formarea de fibrină.

Formarea de tromboplastină endogenă inactivă, are loc cînd mai multi factori plasmatici se asociază cu unul sau mai multi factori plachetari în prezenţa ionilor de calciu.

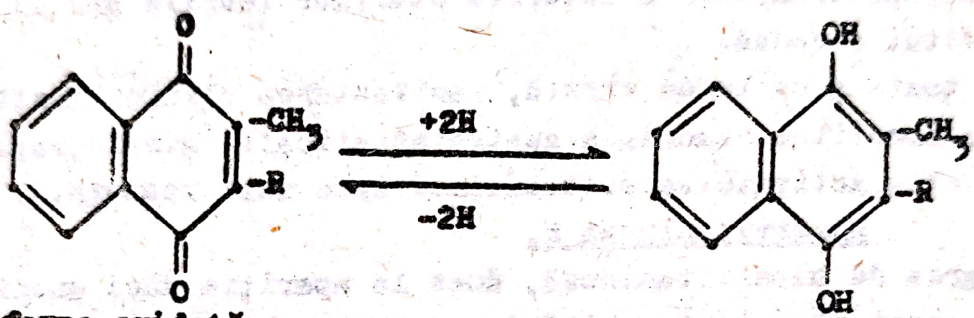
Convertirea protrombinei în trombină are loc în prezenţa tromboplastinei inactive.

Formarea de fibrine se petrece ca urmare a acţiunii proteolitice a trombinei asupra fibrinogenului.

Acţiunea vitaminei K se exercită asupra concentraţiei de protrombină, influenţînd sinteza acestuia de către ficat. Intr-adevăr, mitocondriile de ficat incubate în prezenţa vitaminei K şi proconvertină duce la sinteza de protrombină.

S-a emis ipoteza că datorită structurii chinonice, acestea ar avea un rol oxidoreducător; formarea chiagului ar fi rezultatul oxidării grupelor -SH ale fibrinogenului în grupe -S-S- ale fibrinei.

De asemeni, vitamina K ar fi coenzima în procesul de sinteză a protrombinei, grupa 1-4 naftochinonică, jucînd rolul de transportor de hidrogen.



forma oxidată   forma redusă

a vitaminei K

Rol în fosforilarea oxidativă.

In mitocondriile de ficat, există o enzimă - filochinon reductaza - capabilă să ia hidrogenul de la $NADH_2$, care îndeplinește două funcții: de transportor de electroni între două coenzime din lanțul respirator (dehidrogenazele piridinice și citocromi) și catalizator în generarea legăturilor fosfat macroergice.

Starea de hipovitaminoză.

Pînă-n prezent nu se cunoaște o carență de aport alimentar. Stările de hipovitaminoză, în consecință o hipoprotrombinemie, pot fi datorită următoarelor cauze:

- tulburări intestinale care au ca efect o proastă absorbție intestinală.

- o insuficiență hepatică, în care concentrația protrombinei, scade proporțional cu intensitatea leziunilor hepatice, ea răspunzînd rareori la administrarea de vitamină K.

- o hipoprotrombinemie, care apare în prima săptămînă de viață, denumită hipoprotrombinemie fiziologică, care beneficiază în parte de tratamentul cu vitamină, deoarece sînt multi factori implicati în etiologia acestei afecțiuni. Ea se datorește unui deficit în vitamină K la mamă și a lipsei florei intestinale la noul născut.

După primele picături de lapte matern ingerate, de obicei, aceste simptome dispar dacă deficitul în vitamină nu este prea accentuat ca urmare a apariţiei florei intestinale la copil şi deci a sintezei de vitamină K.

- hipoprotrombinemia de origine medicamentoasă, se poate datora, bishidroxicumarinei, salicilatului, antibioticilor, fiecare intervenind prin acţiuni specifice.

- hipoprotrombinemia datorită stărilor febrile prelungite, poate constitui o cauză.

La toate grupele de vîrstă, manifestarea clinică a stării de carenţă o constitue hemoragia gastrointestinală, gingivoragia, epistaxisul, etc. Activitatea protrombinei este mult scăzută.

<u>Hipervitaminoza K.</u>

Starea de hipervitaminoză, duce la apariţia unei anemii hemolitice la noii născuţi însoţită de un tablou biochimic, care se traduce prin hiperbilirubinemie. Prematuritatea şi carenţa în vitamină E cresc susceptibilitatea faţă de efectele toxice ale vitaminei K.

La adulţi, hipervitaminoza K, duce la apariţia de vărsături, porfirinurii şi albuminurii.

<u>Necesarul organusmului în vitamina K.</u>

Necesarul, este asigurat de flora intestinală ceea ce explică inutilitatea unui aport alimentar. Totuşi cantitatea de vitamină K adusă de alimente este de 0,1 mg pe zi.

<u>Antivitaminele K</u>

Antivitaminele K, sînt analogi structurali ai vitaminei K, dar cu proprietăţi antagoniste. Acţiunea antagonistă o au aşa numitele molecule duble, rezultate din dedublarea simetrică a ciclurilor.

Astfel, dicumarolul, este o substanţă care înpiedică participarea vitaminei K la sinteza de protrombină, concurînd pentru grupa prostetică, care se combină cu apoenzima pentru a forma enzima activă inplicată în sinteza de protrombină. De asemeni inhibă fosforilarea oxidativă prin blocarea activităţii filochinonreductazei.

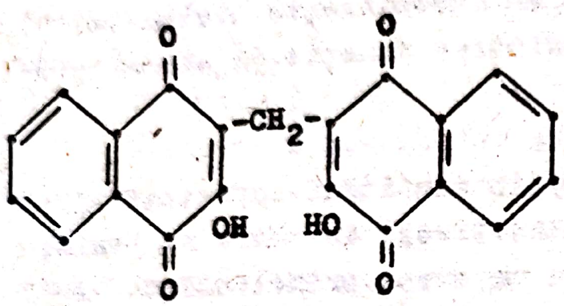
Diftiocolul, este de asemeni o substanţă rezultată din dedublarea ciclurilor, cu proprietăţi antivitaminice.

Metoxi-2-naftochinona, rezultă din înlocuirea radicalului metil din poziţia 2 a menadionei cu grupa metoxi $-OCH_3$.

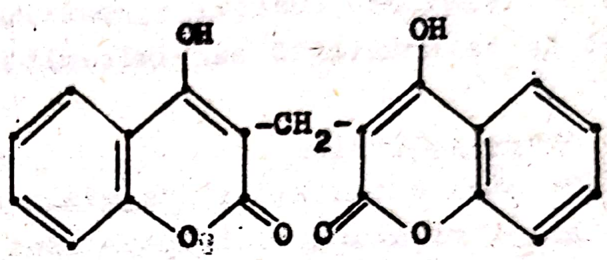
Ditiocumarolul, are un atom de S în locul atomului de oxigen din ciclul dicumarolului.

Salicilatul, acţionează printr-un mecanism asemănător dicumarolului.

Tiroxina, are acţiune antivitaminică, explicată prin analogia de structură.



Diftiocolul



Dicumarolul

<u>Acidul lipoic.</u>

Acidul lipoic este o vitamină liposolubilă, implicată în creşterea unor microorganisme.

<u>Structura chimică</u>

Acidul lipoic este format dintr-un lanţ de 8 atomi de carboni prezentînd în structura sa o funcţie tiolică activă.

$$\underset{|}{CH_2}-CH_2-\underset{|}{CH}-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-COOH$$
$$S \text{———} S$$

<u>Rol în organism</u>

Rolul esenţial, independent sau alături de un echipament enzimatic în care intră, vitamina B_1, NAD-ul şi HS-CoA constă în participarea în procesele metabolice, ca transportor de energie.

<u>Surse naturale.</u>

Sursa principală o constituie, drojdia de bere şi ficatul. La om nu se cunosc încă manifestările de carenţă.

<u>Vitaminele F sau acizii graşi esenţiali (A G E)</u>

Sub denumirea de acizi graşi esenţiali, se înţeleg următorii acizi: acidul linoleic, linolenic şi arahidonic, precum şi acei a-

cizi care derivă din aceştia în cursul proceselor metabolice.

Intr-un sens mai larg , această grupă cuprinde acizii graşi polinesaturaţi, cu 16-22 atomi de carbon şi 2 -6 duble legături, separate de un singur grup $-CH_2-$

Structura chimică.

Acţiunea vitaminică este strîns legată de numărul şi poziţia dublelor legături. Funcţia carboxilică nu îndeplineşte nicium rol putînd fi esterificată sau înlocuită printr-o funcţie de alcool primar.

Surse naturale.

Grăsimile animale şi vegetale conţin cantităţi importante de acizi graşi nesaturaţi. Aceştia sînt sintetizaţi de către vegetale, animalele luîndu-i de la plante. Pentru om sursa principală de vitamine o constituie grăsimea şi laptele. In grăsimea vegetală se găsesc sub formă de trigliceride iar în grăsimea animală sub formă de fosfolipide şi esteri de colesterol.

Absorbţie, metabolism şi excreţie.

Absorbţia, presupune prezenţa factorilor care asigură absorbţia substanţelor lipidice. In organism se fixează în grăsimea de depozit, ficat şi viscere de unde sînt mobilizaţi în funcţie de necesităţile organismului (desvoltare şi lactaţie).

Rol în organism.

Acizii graşi esenţiali, reprezintă pentru organism o sursă de energie, intră în structura grăsimilor neutre şi a lipoizilor, formează esteri de colesterol, asigurînd mobilizarea acestora şi deţin un rol important în creştere (ac. linolenic) şi în menţinerea integrităţii epiteliilor.

Starea de hipovitaminoză.

Lipsa din alimentaţie a acizilor graşi esenţiali, duce la modificări structurale ale ţesuturilor, oprirea creşterii şi a reproducerii. Apare o hipercheratoză a epiteliilor, diminuîndu-se rezistenţa acestora faţă de infecţii. Ficatul prezintă o degenerescenţă grasă iar la nivel renal apar nefrite hematurice şi litiază renală.

Necesar.

Necesarul, este în fucţie de aportul lor caloric, trebuind să reprezinte 1 % din valoarea calorică globală.

Vitamine hidrosolubile.

Vitaminele hidrosolubile sînt reprezentate de un număr însemnat de factori alimentari esenţiali, hidrosolubili, care se aseamănă prin larga lor răspîndire şi prin strînsele lor legături funcţionale. In schimb se deosebesc, prin structura lor chimică şi prin acţiunea lor biologică.

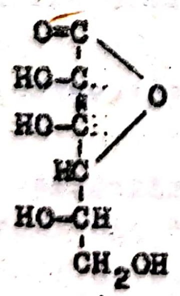
Majoritatea au putut fi obţinute în formă pură, iar altele au putut fi sintetizate în laborator.Ei reprezintă primii factori alimentari esenţiali recunoscuţi, efectul lor biologic, constituind o contribuţie inportantă la stabilirea noţiunii de boală carenţială.

Vitamina C

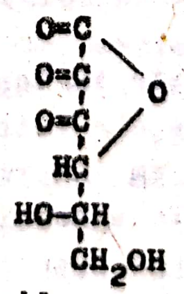
Vitamina C sau acidul ascorbic, face parte dintre vitaminele hidrosolubile cele mai răspîndite, deoarece este prezentă în tot regnul vegetal. Animalele, cu excepţia primatelor şi a cobaiului pot sintetiza această vitamină.

Structura chimică

Acidul ascorbic are formula brută $C_6H_8O_6$. Este un acid monobazic, a cărei grupă carboxilică, nu este o grupare acidă liberă ci blocată sub forma unei legături lactonice. Conţine două grupe hidroxil cu funcţie alcoolică la C_5 şi C_6 şi două grupe hidroxil cu caracter enolic la C_2 şi C_3. Prezintă o dublă legătură în moleculă, situată între C_2 şi C_3. Carbonii 5 şi 4 sînt asimetrici, astfel că se poate prezenta sub forma a doi izomeri optic activi: forma L şi forma D care diferă prin configuraţia de la C_4. Ca urmare vitamina C are următoarea formulă:



Acid ascorbic redus



Acid ascorbic oxidat

Biogeneza vitaminei C

Procesul de formare a vitaminei C, este dependent de prezenţa unui complex de enzime şi a unor sisteme reducătoare. Organul principal de sinteză la animale este ficatul, iar la păsări rinichiul. Glucoza fiind substanţa care asigură biosinteza vitaminei C. Seria de reacţii biochimice necesită o inversiune a întregii molecule, deoarece glucoza aparţine seriei D iar acidul ascorbic pentru a fi biologic activ trebuie să aparţină seriei L. Sistemele enzimatice specifice sînt reprezentate prin peroxidaza şi ascorbinoxidaza la care este necesar şi prezenţa sistemului citocromic precum şi prezenţa ionilor de Mn şi Mo.

Proprietăţi fizice şi chimice.

Vitamina C este o pulbere albă, cristalină, solubilă în apă, prezentînd o bandă de absorbţie în ultra-violet caracteristică la 450 nm. Prezintă o mare putere reducătoare manifestată faţă de reactivul Fehling, azotatul de argint amoniacal, permanganatul de potasiu, 2-6 diclorfenol indofenol, iod, etc. Sub acţiunea unor agenţi ca lumina, urmele de cupru, se oxidează.Fierberea prelungită şi conservarea alimentelor timp îndelungat, distruge o parte din vitamină. Laptele pierde pînă la 20 % din cantitatea de vitamină C, prin fierbere în decurs de numai cinci minute. Conservarea industrială prin frig sau pasteurizare, distruge o cantitate neglijabilă de vitamină.

Acidul ascorbic se obţine prin extracţia sa din surse naturale şi prin sinteză. La preparare trebuiesc luate toate măsurile de protecţie faţă de posibilitatea de oxidare care distruge vitamina.

Surse naturale

Vitamina C se găseşte în toate produsele verzi, precum şi în fructe ca citricile, cireşele, etc.

Absorbţie, metabolism intermediar şi excreţie.

Acidul ascorbic este absorbit cu multă uşurinţă de tractusul gastro-intestinal. In unele cazuri patologice ca diareea, absorbţia este în schimb mult redusă. In stările de aclorhidrie de asemeni vitamina C se distruge.

După absorbţie, cantitatea de vitamină C creşte în sînge, unde se găseşte atît în plasmă cît şi în celule. In leucocite şi trombo-

cite, cantitatea este mai crescută. Ea este răspîndită în toate țesuturile organismului, în special în țesuturile glandulare. Conținutul în acid ascorbic al plasmei reflectă starea generală de saturație a organismului. Dacă concentrația în vitamina C a plasmei este sub 0,5 mg %, trădează o concentrație sub optimă în întreg organismul, iar la valori sub 0,5 mg %, apar și semnele clinice de scorbut.

In organism vitamina C este în parte distrusă. Excreția din organism are loc numai cînd organismul este saturat în vitamină C. Există un prag renal de eliminare a vitaminei C, care variază de la individ la individ. Cînd organismul este saturat în vitamină C, concentrația vitaminei C în plasmă este aproximativ egală cu pragul renal. Dacă în acest caz se administrează cantități suplimentare de vitamină, cea mai mare parte se elimină.prin urină.

Cînd țesuturile sînt sărace în vitamină C și deci valoarea ascorbinemiei este scăzută, administrarea de vitamină C, nu se însoțește de o eliminare prin urină, decît numai atunci cînd se atinge pragul renal de eliminare și deci organismul este saturat. Aceasta formează baza așa numitului, test de saturație, prin care se apreciază starea de vitaminoză a organismului.

<u>Rolul vitaminei C în organism.</u>

Acidul ascorbic și dehidroascorbic, formează un sistem redox în care acidul semi-dehidro-ascorbic, care se formează fie prin adiția unui electron la acidul dehidroascorbic, fie prin pierderea unui electron de către acidul ascorbic. Acest compus, reprezintă un intermediar foarte reactiv. Toate procesele metabolice, cuprin reacții în care acid ul ascorbic este oxidat.

Un rol important în organism îl deține vitamina C în reglarea formării și menținerii substanței intracelulare incluzînd colagenul din structura țesutului fibros, matricea oaselor, cartilagiului și a endoteliului vascular. Formarea țesutului conjunctiv, este legat de procesul de transformare a prolinei în hidroxiprolină, printr-o hidroxilare dependentă de prezența vitaminei C, hidroxiprolina intrînd în compoziția colagenului.

Vitamina C, acționează asupra unor sisteme enzimatice, fie în calitate de inhibitor fie ca activator. Astfel, prin această acți-

une intervine în procesele metabolice, catalizate de enzimele respective. Vitamina C, stimulează activitatea catalazei, esterazelor, amilaza hepatică, catepsina şi papaina. Inhibă în schimb, ureaza, şi amilaza vegetală. Rolul protector s-ar datora, menţinerii grupărilor tiolâce sub formă redusă.

Vitamina C, intervine în creşterea organismului, alături de celelalte vitamine, avînd şi rolul de a înpiedica scăderea concentraţiei acestora din ţesuturi.

Asupra metabolismelor, vitamina C are un rol important;lipsa ei înpiedicînd metabolizarea glucozei, stimulează oxidarea acizilor graşi şi influenţează metabolismul acizilor aminaţi aromatici, în care ea participă ca o coenzimă în procesele de oxidare al unora dintre ei.

Acidul ascorbic, se comportă ca un agent reducător în metabolismul triptofanului, intervenind în reacţiile de hidroxilare, înpiedicînd ca para-hidroxifenilpiruvic-hidrolaza să fie inhibată de substratul său. Acidul dehidroascorbic, intervine în hidroxilarea triptofanului în 5-hidroxitriptofan.

De asemeni, vitamina C, constituie un intermediar în lanţul oxidările celulare, funcţionînd în procesele respiratorii ca un sistem redox, reversibil. Respiraţia celulară este influienţată atît direct, cît şi prin acţiunea de protecţie pe care o exercită asupra sistemelor enzimatice.

Vitamina C, găsindu-se în cantitate mare în glandele endocrine, demonstrază că ea deţine un rol important în buna funcţionare a acestora.

In convertirea acidului folic în acid tetrahidrofolic, vitamina C joacă rol de donator de electroni, ceea ce explică apariţia anemiei macrocitare în scorbut. Intervine deci în maturaţia eritrocitului,dar şi în fixarea ferului sub formă de feritină.

In sfîrşit, vitamina C, ia parte la procesul de oxidare înpotriva infecţiilor şi la stabilirea imunităţii.

Starea de hipovitaminoză C

Lipsa unui aport suficient de vitamină C pentru organism, fie alimentar, fie datorită unor stări patologice, duce la apariţia unei afecţiuni cunoscută sub denumirea de scorbut.

Primele modificări organice care apar sînt legate de rolul acesteia în formarea şi menţinerea substanţei fundamentale intracelulare şi a colagenului.

La copil, scorbutul survine în alimentaţia cu lapte de vacă, debutul bolii situîndu-se între 6-12 luni de la naştere. Afecţiunea se deosebeşte de cea a adultului deoarece influenţează modul de creştere, de viaţă şi nutriţie la această vîrstă. Inainte da boala să devină manifestă, apar tulburări premonitorii, ca pierderea în greutate, insomnia, etc. Cele mai expresive semne ale bolii constituindu-le însă modificările osoase şi hemoragiile. Dintre acestea, hemoragiile cerebrale (subdurale) determină compresiuni cerebrale cu manifestări de reacţii meningeale. Gingivoragiile sînt excepţionale la sugar şi se întîlnesc la copii după apariţia dentiţiei. Hematuria este frecventă.

La adult, scorbutul este destul de rar. Sînt necesare patru pînă la şapte luni de aport insuficient de vitamină C pentru a apărea primele simptome de avitaminoză. Cauzele apariţiei scorbutului la adult se pot datora şi unor tulburări digestive: achilia gastrică, ca urmare a absenţei pH-ului acid şi a mucusului, tranzitul accelerat sau prezenţa unei flore microbiene în care predomină colii şi tifoparatificii, care provoacă fie o imposibilitate de absorbţie, fie o distrugere a vitaminei C în lumenul intestinal.

Sînt unele afecţiuni infecţioase, metabolice sau neoplazice, care necesită un consum sporit de vitamină C, ceea ce constituie o cauză de hipovitaminoză. La fel, anumite stări în care organismul este inapt să folosească vitamina disponibilă, ca în cazurile de hipovitaminoză globală.

Siptomele, iniţial sînt nespecifice după care apar gingivoragii şi hemoragii în piele şi muşchi.

<u>Necesarul organismului în vitamină C</u>.

Necesarul organismului în vitamină C este de 1 mg pe Kg de greutate, nevoie ce creşte în unele cazuri patologice. Copii între 1-3 ani au nevoie de 35 mg pe zi, între 4-9 ani, 60 mg pe zi, între 10 - 15 ani, 90 mg pe zi, adulţii în medie 75 mg pe zi, iar femeile gravide sau care alăptează au nevoie pînă la 150 mg pe zi.

VITAMINA B_1

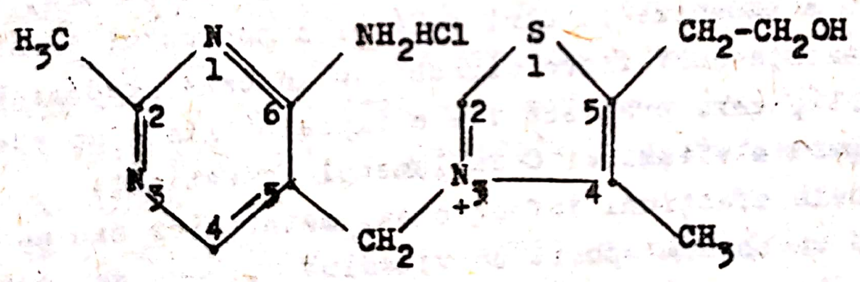
Vitamina B_1 tiamina sau vitamina antinevritică, reprezintă primul component al complexului de vitamine B, identificat din punct de vedere chimic.

Structura chimică

Vitamina B_1 este un derivat de pirimidină şi tiazol, fiind formată deci din doi nuclei: un heterociclu hexagonal cu doi atomi de azot în ciclu (ciclu pirimidinic) care prezintă un radical metil în poziţia 2 şi o funcţie aminică primară în poziţia 4 şi, un heterociclu pentagonal cu un atom de azot şi unul de sulf în ciclu (ciclu tiazolic) deasemeni cu două substituţii în nucleu; unul sub formă de metil în poziţia 4 şi una beta hidroxi-etilenică în poziţia 5. Cei doi nuclei sînt uniţi printr-o punte metilenică $-CH_2-$.

Vitamina B_1 apare ca o moleculă organică complexă, a cărui nucleu de pirimidină se găseşte în mod obişnuit în natură; în schimb nucleul de tiazol este unic, aparţinînd numai acestei vitamine.

Sub formă de clorhidrat, vitamina B_1 are următoarea structură:



Vitamina B_1

Relaţia dintre structură şi funcţie.

Integritatea structurală este necesară pentru ca vitamina B_1 să-şi îndeplinească rolul său biologic. Modificări în structura vitaminei duc la pierderea parţială sau totală a proprietăţilor vitaminice iar uneori la formarea de compuşi cu acţiune antagonistă. Produsele de clivare ale compusului sînt inactive. Nucleul pirimidinic, tiazolic cît şi puntea metilenică, sînt necesare acţiunii vitaminice. De asemenea sînt necesare, pentru conferirea proprietăţilor biologice, prezenţa grupării amino din poziţia 4 a nucleului piri-

midinice, şi gruparea beta hidroxialchil din poziţia 5 a nucleului tiazolic. Inlocuirea grupării metil cu o grupare propil îi reduce din activitate. Absenţa grupării metil din ciclul pirimidinic scade din activitatea vitaminică. Introducerea unui hidroxil în locul grupării amino din poziţia 4 duce la inactivarea vitaminei.

Proprietăţile fizice şi chimice.

Vitamina B_1 se prezintă sub formă de cristale solubile în apă, glicerol şi alcool. Este optic inactivă. Este adsorbită de cărbune şi caolin, proprietate folosită pentru extragerea ei din lichidele biologice. Are miros caracteristic. Radiaţiile ultraviolete, fierberea în mediu alcalin o distrug. Vitamina B_1 în mediu alcalin şi în prezenţa fericianurii de potasiu sau a apei oxigenate, pierde doi hidrogeni, rezultînd un compus cu proprietăţi fluorescente, cunoscut sub denumirea de tiocrom. Există şi o transformare asemănătoare în organism, catalizată de o enzimă, tiamin dehidrogenaza, prezentă în unele glande cu secreţie internă, hipofiză, tiroidă, precum şi în sînge. Tiamina trece în tiocrom, sub influenţa acestei enzime.

Surse naturale.

Omul ia vitamina B_1 din alimente, în special din pîinea integrală, carne, fasole, varză, gălbenuş de ou, salată verde, etc. La calcularea aportului alimentar în vitamină B_1 trebue avut în vedere pierderea legată de fierberea alimentelor şi conservarea lor. Este ştiut că prin fierbere aproximativ 25-50 % din vitamina B_1 se distruge iar prin conservare o parte din această vitamină trece în apa de conservare.

Absorbţie, metabolism şi excreţie.

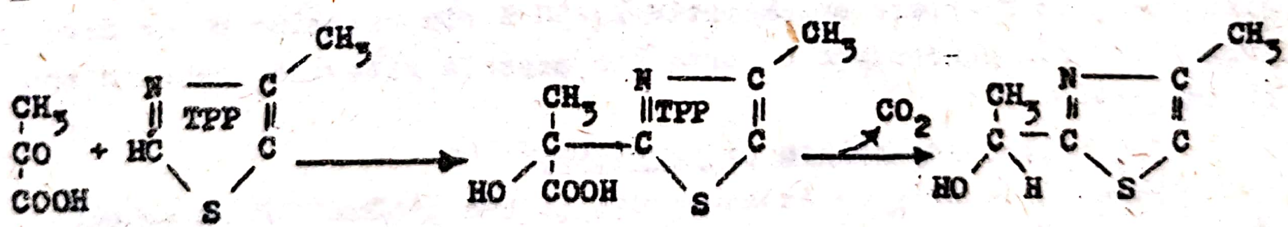
Tiamina de origine exogenă, cît şi cea produsă în parte de flora intestinală este parţial absorbită de mucoasa intestinală. Aportul exogen în vitamină B_1 este obligator, deoarece vitamina B_1 sintetizată de flora intestinală nu poate asigura necesarul organismului în vitamină.

După o prealabilă fosforilare, are loc mecanismul de difuziune, toate ţesuturile beneficiind de prezenţa vitaminei B_1. Nu există o depozitare a vitaminei B_1 în organism, astfel că este necesar un aport continu în vitamină. Tesuturile care au nevoie de cantităţi sporite în vitamină sînt: creierul, inima, rinichiul.

Formele de eliminare prin urină sînt reprezentate de esterul pirofosforic al tiaminei, de combinaţiile cu sulful sau sub formă de produşi de degradare (piramina, tiocromul, ac. tiamincarbonic). Atunci cînd aportul de tiamină întrece cu mult nevoile organismului eliminarea se face sub formă de pirimidină, iar dacă aportul continuă să crească, o mare parte se elimină netransformată.

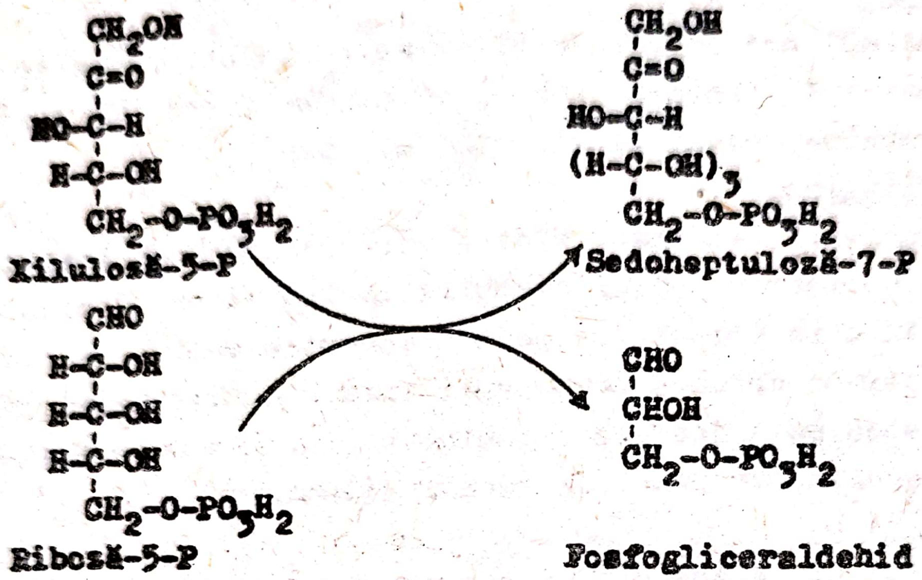
Rol în organism.

Tiamina, sub formă de ester pirofosforic, formează coenzima unor sisteme enzimatice, partea reactivă fiind dată de nucleul tiazolic. Astfel, acidul piruvic, printr-un proces de decarboxilare oxidativă, în prezenţa unui echipament coenzimatic, din care face parte şi TPP-ul, duce la formarea de acetil -CoA. In prima etapă, are loc decarboxilarea acidului piruvic, în prezenţa TPP-ului şi sub acţiunea cocarboxilazei, cu formare de acetaldehidă activă. Acidul piruvic (acid alfa cetonic) în prezenţa părţii reactive a nucleului tiazolic, formează un compus beta nesaturat, prin realizarea unei legături între carbonul alfa al grupării carbonil şi C_2 din cilul tiazolic, care va fi uşor decarboxilat, cu formare de acetaldehidă-TPP. Cu acidul alfa cetoglutaric, prin acelaşi mecanism se formează semialdehida succinică-TPP.



Aldehida activă

TPP, reprezintă coenzima transcetolazelor, care au proprietatea de a transfera de la o oză cu nC, un fragment cu 2C ($-CO-CH_2OH$) la o oză cu mC, transformînd-o într-o oză cu (n-2)C şi formînd o oză cu (m+2)C. Această reacţie, este întîlnită în şuntul pentoz-fosfaţilor, unde asigură formarea de sedo-heptuloză-7-P, prin interacţiunea dintre xiluloză-5-P şi riboză-5-P



In metabolismul triptofanului, intervine în transformarea acestuia în formil-cinurenină. Metabolismul lipidic este deasemeni dependent de prezenţa vitaminei B_1 fiind implicată în sinteza lipidelor din glucide. De asemeni sinteza de proteine şi metabolismul apei sînt dependente de prezenţa vitaminei B_1.

<u>Stările de hipovitaminoză.</u>

Regimul alimentar, sărac în vitamina B_1 unele stări patologice care înpiedică absorbţia intestinală, duc la apariţia unei stări de hipovitaminoză B_1, care interesează sistemul nervos şi cel cardio-vascular. Primele simptome sînt nespecifice, dar pe măsură ce starea de hipovitaminoză se accentuiază apar tulburări de sensibilitate ale extremităţilor sub formă de hiperestezie sau anestezie. Tulburările cardio-vasculare se manifestă prin dispnee de efort, palpitaţii şi chiar modificări electrocardiografice caracteristice.

Tabloul biochimic, se traduce printr-o creştere a concentraţiei de acid piruvic, raportul acid lactic/ acid piruvic modificat avînd valoare de diagnostic. Excreţia de vitamină B_1 prin urină este scăzută. Cantitatea de creatinină urinară este crescută direct

cu gravitatea bolii. De asemeni, activitatea transcetolazei este scăzută în eritrocite.

Necesar

Organismul are nevoie de vitamina B_1 în proporţie de 1-3 mg pe zi. In sarcină, travaliu muscular intens, febră, în regimurile bogate în glucide, necesităţile sînt mai mari.

Antivitamine.

Antagoniştii tiaminei, sînt o serie de analogi structurali şi anume: homotiaminglicolul, neopiritiamina şi oxitiamina cu care acţionează în chip competitiv pentru locurile active ocupate de vitamină. In carnea crudă a unor peşti există o tiaminază, care prezintă proprietatea de a desface vitamina B_1 în cele două fragmente care devin inactive din punct de vedere vitaminic.

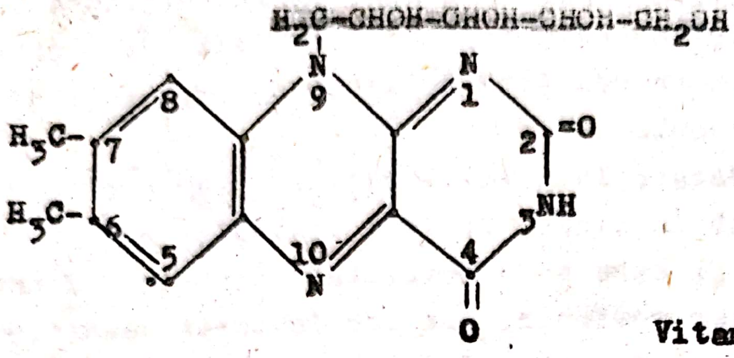
VITAMINA B_2

Vitamina B_2, cunoscută şi sub numele de riboflavină, aparţine clasei pigmenţilor galbeni sau flavinelor naturale (lactoflavina din lapte, ovoflavina din ou, hepatoflavina din ficat, etc).

Structura chimică

Riboflavina, este constituită dintr-un nucleu triciclic - derivat de izoaloxazină - şi o catenă laterală reprezentată printr-un alcool - ribitol-. La rîndul lui nucleul triciclic, este format dintr-un ciclu benzenic, reprezentînd primul ciclu, unit cu un ciclu aloxanic constituind cel de al treilea ciclu, prin intermediul a doi atomi de azot, ce formează ciclul II. Ciclul aloxanic, este reprezentat printr-un heterociclu hexagonal cu două funcţii cetonice la C_2 şi C_4. Ciclul benzenic, este dublu metilat, la nivelul carbonului 6 şi 7 deci în poziţia orto. La nivelul azotului din poziţia 9, al celui de al doilea ciclu, este fixat, un alcool, derivat din pentoză, cu trei funcţii de alcool secundar şi o funcţie de alcool primar.

Lumiflavina, prezintă un radical metil, la atomul de azot din poziţia 9, în locul catenei laterale, fiind un 7,8,10, trimetil-izoaloxazină.



Vitamina B_2

Relaţia dintre structură şi funcţie.

Funcţia alcoolică, de la nivelul catenei laterale, conferă vitaminei B_2, capacitatea de a forma esteri, cu acidul fosforic. Dacă, radicalul din poziţia 9, este înlocuit cu alte resturi de alcool, se obţin produşi, biologic inactivi. Lipsa unuia din radicalii metil sau înlocuirea acestora cu radicali etili, nu duce la pierderea proprietăţilor vitaminice, dar îndepărtarea ambilor radicali metil, duce la formarea unui produs toxic.

Proprietăţi fizice şi chimice.

Vitamina B_2 se prezintă sub formă de cristale galbene-portocaliu, datorită prezenţei dublelor legături conjugate din nucleul flavinic. Catena laterală, conferă moleculei, stabilitate, solubilitate în apă şi activitate optică. Datorită prezenţei hidrogenului legat de azotul din poziţia 3, are o reacţie acidă. La pH-ul de 3 şi 9, prezintă fluorescenţă galben-verzuie, care dispare cînd vitamina B_2 este legată cu proteinele. Lumina distruge riboflavina, dînd în funcţie de pH, lumiflavină (în mediu alcalin) sau lumicromul(în mediu acid). Prin reducere, trec într-un derivat incolor, leucoriboflavina.

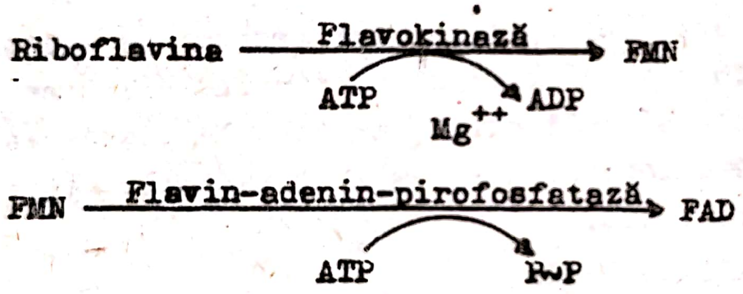
Surse naturale.

Vitamina B_2, este prezentă în frunzele verzi în creştere, conţinutul lor în vitamină scăzînd la maturitate. Surse animale, bogate în vitamina B_2 sînt reprezentate de lapte, ouă, ficat, etc. Drojdia de bere, conţine mari cantităţi de vitamină. Unele microorganisme din tubul digestiv, sintetizează vitamina B_2.

<u>Absorbţie, metabolism şi excreţie.</u>

Prelucrarea culinară (fierberea) şi acţiunea acidului clorhidric din stomac, eliberează vitamina B_2 din combinaţiile sale, care se absoarbe uşor la nivelul mucoasei intestinale, sub acţiunea unei flavokinaze şi a unei flavin- adenin-pirofosforilază, deci printr-un proces de fosforilare, care necesită prezenţa de ATP, ioni de magneziu şi dezoxicorticosteronul.

Sub formă liberă, se găseşte la nivelul retinei, iar sub formă fosforilată este răspîndită în ficat, rinichi, inimă şi muşchi, în special în cei mai activi şi care au o activitate continuă. Transformarea riboflavinei în ester fosforic, are loc în toate celulele organismului, prin esterificarea funcţiei de alcool primar a restului de ribitil, formînd un acid riboflavin-5-fosforic sau riboflavin mononucleotid (FMN) sau prin unirea acestuia cu acidul adenozin-5'-monofosforic formează acidul riboflavindinucleotid (FAD).

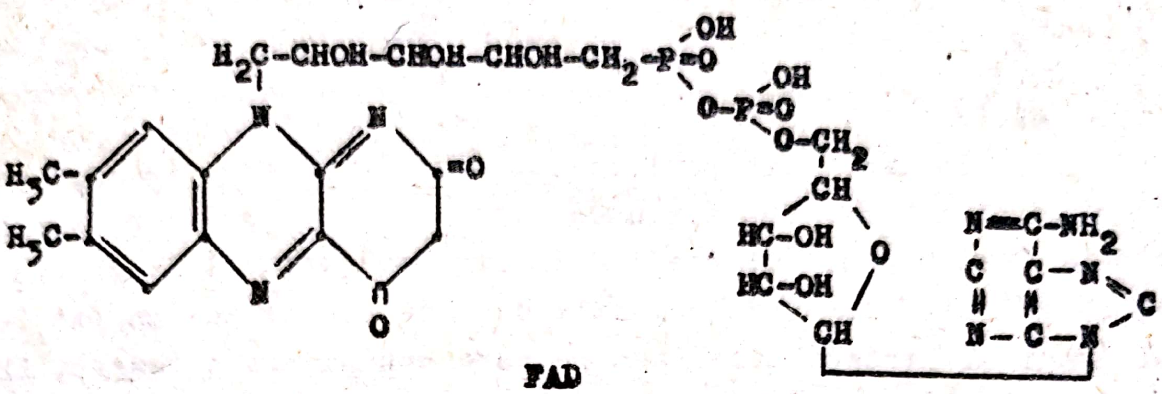


Aceşti compuşi nu sînt nucleotide propriu-zise, deoarece catena laterală nu este o pentoză (riboza) ci alcoolul său corespunzător, ribitolul.

<u>Rol în organism.</u>

Sub formă de nucleotid, se găseşte fie liberă, fie combinată cu proteine, spre a forma flavinenzime, cu rol în mecanismul oxidărilor celulare.

Flavinenzimele transportă hidrogenul, de la un substrat, donator de hidrogen, la oxigen, prin modalităţi diferite, fiind deci, dehidrogenaze. La transportul de hidrogen, riboflavina din structura FMN-ului sau FAD-ului, fixează reversibil hidrogenii la atomul de azot 1 şi 10, astfel că sistemul de duble legături conjugate este convertit prin această adiţie la capetele sistemului, la un sistem " nesaturat "; atomii de carbon vecini. Acest grup se numeşte cromofor.

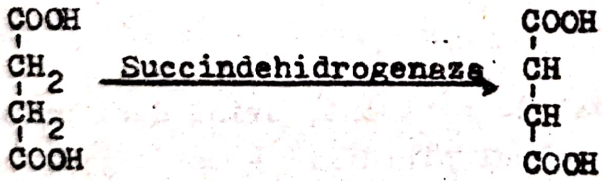


FAD

Astfel, D-aminoacidoxidaza, catalizează reacţia de oxidare şi dezaminare cuplată a acizilor D-aminaţi cu formare de acid alfa cetoaminaţi şi amoniac.

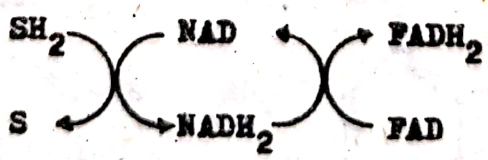
$$R\text{-}CH_2\text{-}\underset{NH_2}{\underset{|}{CH}}\text{-}COOH \xrightarrow[-CO_2]{\text{Decarboxilaza}} R\text{-}CH_2\text{-}NH_2 \xrightarrow[1/2O_2 \;\; NH_3]{\text{Aminoxidaza}} R\text{-}CHO$$

O dehidrogenază flavoproteică preia hidrogenii de la un substrat după care îl cedează citocromilor, care la rîndul lor îl transmit oxigenului. De exemplu, succindehidrogenaza, avînd drept coenzimă FAD-ul transformă acidul succinic în acid fumaric.

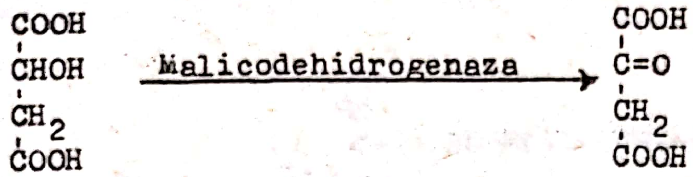


Ac. succinic Ac. fumaric

O dehidrogenază piridinică, preia hidrogenul de la un substrat şi-l transmite unei flavoproteine care-l trece la rîndul său citocromului ce-l fixează în cele din urmă pe oxigen.



De exemplu, malicodehidrogenaza, care transformă acidul malic în acid oxalacetic.



Ac. malic   Ac. oxalacetic.

Riboflavina, joacă rol în mecanismul vederii. Retina, conţine riboflavină liberă. Sub acţiunea luminii, riboflavina se transformă într-un fotocompus, intervenind în procesul vederii la lumina crespusculară, transformînd lungimile de undă scurte în lungimi de undă mai lungi şi perceptibile, pentru care ochiul are o sensibilitate mai mare.

Riboflavina intervine în mecanismul secreţiei gastrice,asigurînd secreţia de acid clorhidric, în activitatea glandelor lacrimale şi în unele metabolisme (absorbţia glucozei şi galactozei)

Hipovitaminoza, se traduce prin leziuni ale mucoasei gastrice buco-faringene, ragade ale comisurilor labiale, leziuni cutanate. Sindromul biochimic se traduce prin scăderea concentraţiei riboflavinei din eritrocite.

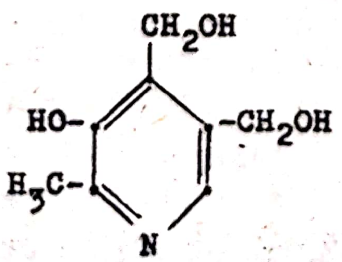
VITAMINA B_6

Vitamina B_6 este cunoscută şi sub numele de piridoxină sau adermină, ce se prezintă sub forma unui grup de substanţe, toate cu proprietăţi vitaminice, reprezentat prin: piridoxol, piridoxal,piridoxamină.

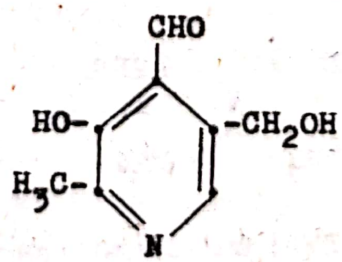
Structura chimică.

Compusul este un derivat de piridină, avînd deci un atom de N în ciclu. Piridoxina, are nucleul piridinic substituit şi anume în poziţia 2, prezintă un radical metil, în poziţia 3 un hidroxil fenolic iar în poziţia 4 şi 5 cîte o grupare hidroxil alifatică.

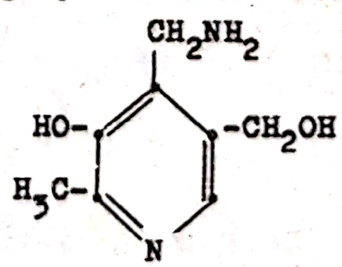
Piridoxalul, prezintă în poziţia 4, o funcţie aldehidică iar piridoxamina are o grupare aminică în locul grupării hidroxil.



Piridoxol



Piridoxal



Piridoxamină

Cele trei forme se deosebesc deci prin natura substituentului de la carbonul din poziţia 4.

Relaţia dintre structură şi funcţie.

Activitatea sistemelor enzimatice, avînd drept coenzimă piridoxal-5-fosfatul, este legată de unele caracteristici chimice, ale nucleului de piridoxal. Astfel, prezenţa atomului de N-heterociclic, radicalul metil din poziţia 2, gruparea fenolică din poziţia 3, gruparea oximetil din poziţia 5 şi funcţia aldehidică din poziţia 4 a piridoxalului sînt implicate în conferirea unor proprietăţi active.

Metilarea grupării fenolice, duce la un compus fără proprietăţi coenzimatice. Gruparea oximetil din poziţia 5 este necesară formării compusului piridoxal-5-fosfat implicat în toate sistemele enzimatice.

Inlocuirea radicalului metil, printr-o grupare etil, duce la un compus cu proprietăţi antagoniste.

Proprietăţi fizice şi chimice.

Forma stabilă a vitaminei B_6 este cea de clorhidrat. Cele trei forme au spectre de absorbţie diferite. Este distrusă de radiaţiile ultraviolete şi de agenţii oxidanţi. In mediu acid, rezistă la temperaturi ridicate.

Surse naturale

Sursele principale de vitamină B_6 sînt reprezentate de drojdia de bere, seminţele de cereale, ficatul şi carnea de peşte, unde se găseşte sub formă de complexe.

Absorbţie,metabolism şi excreţie.

Aportul exogen este asigurat de alimente care sînt suficient de bogate în vitamina B_6. O cantitate redusă de vitamină B_6 este sintetizată în intestin de către flora intestinală. Toate formele de vitamină B_6 sînt uşor absorbite de mucoasa intestinală. Forma de eliminare este cea conjugată cu acidul glicuronic sau de lactonă a acidului corespunzător numit piracină.

Rol în organism.

Vitamina B_6 îndeplineşte în organism următoarele roluri: formează partea activă a diferitelor sisteme enzimatice, intervine în unele metabolisme şi are acţiune antianemică.

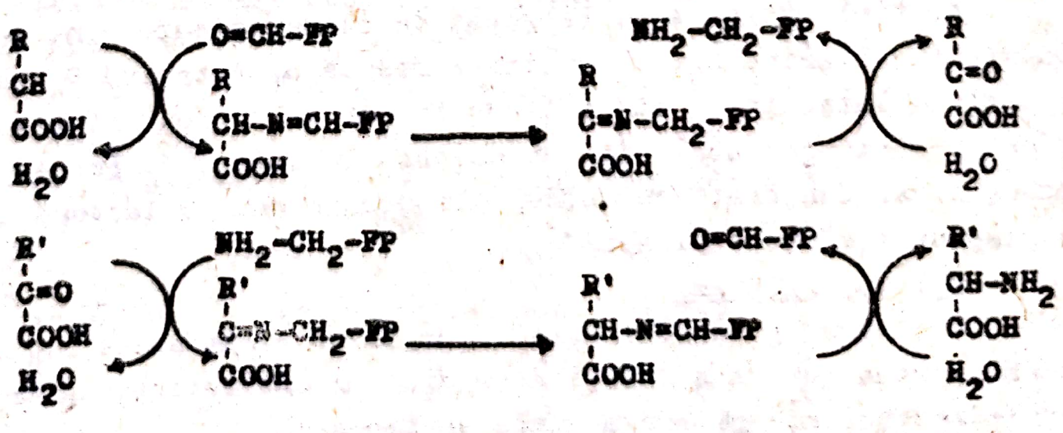
Rol coenzimatic.

Vitamina B_6, sub formă de piridoxal-5'-fosfat, formează coenzima unor enzime implicate în metabolismul unor aminoacizi. Fosforilarea piridoxalului are loc în prezenţa de ATP, ca donator de radical fosforil, piridoxal-5-fosfatul fiind singura formă care poate îndeplini un rol coenzimatic. Celelate forme de vitamină B_6, numai după o prealabilă transformare enzimatică în piridoxal fosfat, devin active.

Sistemele enzimatice în structura cărora piridoxal-5-fosfatul se găseşte sub formă de coenzimă sînt: transaminazele, aminoaciddecarboxilazele, triptofanazele, etc.

Transaminazele, sînt enzime care transferă gruparea aminică de la un aminoacid, monoaminodicarboxilic pe un cetoacid, cu formarea unui aminoacid şi a unui cetoacid nou, fără eliberarea de amoniac. Sistemele catalizate de transaminaze sînt în special: sistemul acid glutamic- acid piruvic sau acid glutamic-acid oxalacetic (TGP, TGO)

Piridoxal-5-fosfatul, funcţionează ca un acceptor intermediar al grupării amino, datorită grupării carbonilice din poziţia 4 a moleculei. Coenzima transaminazelor, participă probabil la formarea unei baze de tip Schiff, care va duce ulterior la un cetoacid şi pirixoamină. Printr-o reacţie similară, cu un cetoacid, piridoxamina îi va ceda gruparea aminică, cu formarea unui aminoacid nou şi regenerarea piridoxal-5-fosfatului.



Transaminarea este una din reacţiile biologice fundamentale, participînd la sinteza şi degradarea unor aminoacizi şi în acelaşi timp la stabilirea unor conexiuni dintre metabolismul cetoacizilor participanţi ai ciclului tricarboxilic. Enzimele au o mare specificitate în raport cu substratul, fiind inhibate de reactivi ai grupărilor -SH.

Aminoacid decarboxilazele, sînt enzime care decarboxilează acizii aminaţi, ca tirozina, lizina, arginina, ornitina sau acidul glutamic.

Triptofanazele, sînt enzime care catalizează degradarea triptofanului în indol, piruvat şi amoniac.

Rol în metabolismul lipidelor şi glucidelor.

Vitamina B_6 intervine în metabolismul lipidelor cu rol în depozitarea acestora, precum şi în transformarea acidului linoleic în acid arahidonic.

Metabolismul glucidic este influenţat în sensul menţinerii în limite normale a glicemiei, acidului piruvic, acidului lactic şi glicogenului. Piridoxal-5-fosfatul intră în structura unor fosforilaze, enzime răspunzătoare de scindarea glicogenului în glucoză-1-fosfat.

Rol antianemic.

Vitamina B_6 intervine în sinteza hemoglobinei, fiind esenţială etapei de condensare a glicinei şi succinatului, cît şi în incorporarea fierului în molecula de porfirină.

Stările de carenţă.

Sugarii alimentaţi exclusiv cu lapte comercial autoclavat, după o perioadă de 2-3 luni de alimentaţie prezintă un sindrom caracterizat prin:prezenţa în urină a unei cantităţi mari de albumină şi eliminare crescută de acid xanturemic la administrarea de cantităţi mari de triptofan. Ca urmare a lipsei de acid gama-aminobutiric, are loc o reducere a consumului cerebral de oxigen şi a coeficientului respirator, modificări ce pot fi readuse la normal prin administrarea de vitamină B_6.

Carenţa în vitamina B_6 la adult, care poate apărea în timpul sarcinii sau folosirea de izoniazide, duce la apariţia unui sindrom biochimic, caracterizat prin creşterea ureei, după administrarea de alanină, iar la persoanele însărcinate, către sfîrşitul primului tri-

mestru de sarcină se observă o creştere a eliminării de acid xanturemic, creştere care se accentuează în toxemie.

Necesar

Dieta cu un conţinut de 1-3 mg pe zi în vitamină B_6 poate împiedica stările de hipovitaminoză. In sarcina însoţită de vărsături, în anemii şi în cazurile de nervrită, la bolnavii care beneficiază de tratamentul cu hidrazidă, dozele trebuiesc mult crescute şi individualizate.

Antivitamine B_6

Hidrazida acidului izonicotinic, care este folosită frecvent în tratamentul tuberculozei, este un antagonist al vitaminei B_6. Această substanţă inactivează unele sisteme enzimatice de tip carboxilaze, care necesită piridoxal-5-fosfatul drept coenzimă. Dozele mari de hidrazidă, determină o eliminare crescută de acid xanturenic, kinurenină, 3-hidroxikinurenină, acid kinurenic, după administrarea de triptofan.

Se pare că hidrazida s-ar cupla cu piridoxalul, formînd piridoxal-HIN-hidrazonă, inactivînd în acest fel sistemele enzimatice dependente de piridoxal, ca rezultat al antagonismului HIN faţă de vitamina B_6.

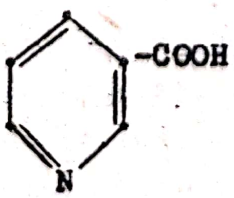
Unii analogi structurali, ca dezoxipiridoxina, metoxipiridoxina ca şi 4-dezoxipiridoxin-5-fosfat sînt antagonişti ai vitaminei B_6

VITAMINA PP

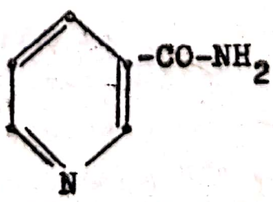
Vitamina PP, este cunoscută şi sub denumirea de vitamina antipelagroasă. Este un derivat al piridinei, prezentîndu-se sub formă de acid nicotinic, niacina sau acidul piridin-3-carboxilic şi de amida acidului nicotinic, niacinamida sau acidul piridin-3-carboxilamidă.

Structura chimică

Vitamina PP, este formată dintr-un nucleu de piridină, prezentînd un substituent în poziţia 3, cu structura $-C\overset{\leq O}{\underset{\searrow R}{}}$ în care R= -OH



Acidul nicotinic



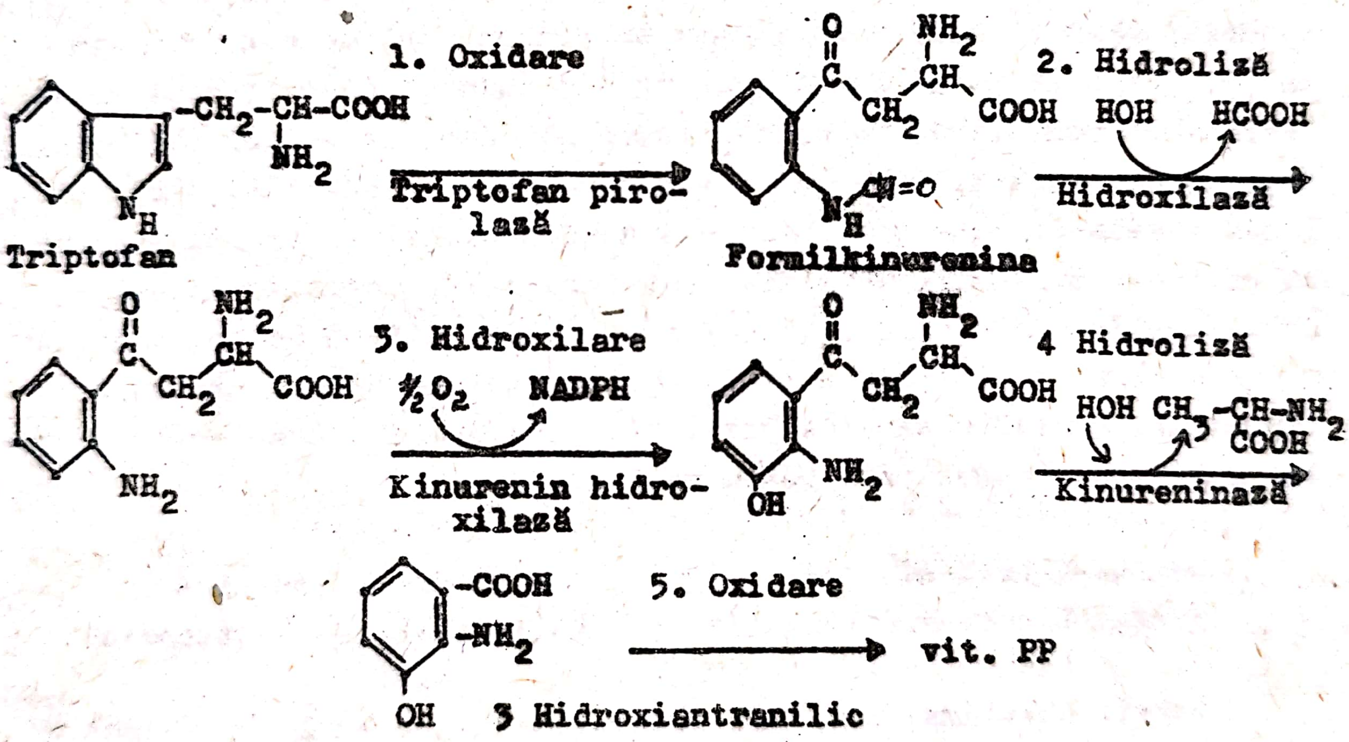
Amida acidului nicotinic

Relaţia dintre structură şi funcţie

Prezenţa în poziţia 3 a ciclului piridinic a grupării $-CH_3$ sau $-NH_2$, legată direct de atomul de carbon, duce la un compus lipsit de activitate biologică, iar dacă substituientul este un radical acetil, compusul prezintă proprietăţi antagoniste.

Biogeneza

Precursorul vitaminei PP, îl reprezintă triptofanul, care printr-o succesiune de reacţii enzimatice, la acre participă vitaminele B_1,B_2 şi B_6 duce la formarea acidului nicotinic. Amida acidului nicotinic, rezultă prin hidroliza NAD-ului şi NADP-ului.



Proprietăţi fizice şi chimice.

Acidul nicotinic este puţin solubil în apă şi alcool spre deosebire de amida acidului nicotinic care este solubilă în apă şi alcool. Agenţii oxidanţi distrug acidul nicotinic, la temperaturi nu prea ridicate.

Surse naturale.

Alimentele de origine vegetală, au un conţinut sărac în vitamină PP spre deosebire de cele de origine animală, mai ales ficatul, care au un conţinut ridicat în vitamină. Deoarece, o parte din ne-

voile organismului pot fi acoperite și prin convertirea metabolică a triptofanului în vitamină, înseamnă că proteinele de origine animală, sînt surse importante de vitamină PP.

Absorbție,metabolism și excreție.

Niacina și niacinamida, sînt ușor absorbite de mucoasa intestinală, după care sînt transportate pe cale sanguină și distribuite în toate țesuturile, unde se găsesc sub formă de coenzime. Cea mai mare cantitate de vitamină PP, sub formă coenzimatică se găsește în eritrocite, ficat și mușchi. Eliminarea se face sub formă de acid nicotinic sau de nicotinamidă, acid nicotinuric, trigonelină, etc.

Rol în organism.

Amida acidului nicotinic, este o componentă structurală a unor coenzime -NAD și NADP - implicate în transportul de hidrogen din lanțul respirator, în furnizarea de hidrogen necesar proceselor de biosinteză reductivă, în catabolismul glucozei în șuntul pentozic, etc. Codehidraza I, coenzima I sau nicotin-amid-adenin-dinucleotid (NAD) este formată prin unirea a două nucleotide, una cu adenină ca bază, alta cu nicotinamidă. Codehidraza II, coenzima II sau nicotinamid-adenin-dinucleotid-fosfat (NADP) diferă de prima printr-o fosforilare suplimentară la C_2 al ribozei adenozinei. Azotul nicotinamidei, posedă o sarcină pozitivă, deoarece el este legat de restul moleculei, numai prin patru valențe.

NAD	NADP
	Fosfat
Fosfat-Riboză-Adenină	Fosfat-Riboză-Adenină
Fosfat-Riboză-Nicotinamidă	Fosfat-Riboză-Nicotinamidă

Aceste coenzime, pot fixa reversibil hidrogenul pe nucleul de nicotinamidă potrivit reacției:

$$NAD^+ + 2H \longrightarrow NADH + H^+$$
$$NADP^+ + 2H \longrightarrow NADPH + H^+$$

în care H^+ corespunde hidrogenului care a cedat electronul său N^+.

Biosinteza lor are loc în ficat, eritrocite, etc, printr-o succesiune de reacții enzimatice. La rîndul lor coenzimele sînt combinate cu apoenzimele, formînd dehidrogenaze specifice pentru unele substrate.

Acidul nicotinic în cantităţi mari, exercită un efect inhibitor asupra sintezei de lipide şi în particular asupra celui de colesterol.

Starea de hipovitaminoză.

Alimentaţia cu făină de porumb în cantităţi mari, săracă în triptofan, subiecţii purtători de tumori carcinoide la care triptofanul se transformă în proporţie de 60 % faţă de 1% la normali, în serotonină, tratamentele antituberculoase cu izoniazide, care formează complexe inactive cu piridoxal-fosfatul inhibînd reacţia kinurenidazei, duc la apariţia unor stări de hipovitaminoză PP.

Alcoolismul cronic, diareele cronice, diabetul, ciroza hepatică, deasemeni duc la starea de hipovitaminoză. De fapt, asistăm la o polihipovitaminoză, în care vitamina PP lipseşte într-o măsură mai mare.

Pelagra, se traduce printr-o triadă simptomatică majoră: dermatită, tulburări digestive şi tulburări nervoase. Sindromul biochimic se traduce printr-o scădere de NAD şi NADP în ficat şi muşchi, concentraţia rămînînd normală în eritrocite şi printr-o scădere a eliminărilor de metaboliţi urinari.

Necesar

Nevoile organismului în vitamină PP sînt asigurate de aportul alimentar în vitamină PP şi de precursorul acestuia, triptofanul şi mai puţin de nicotinamida produsă în parte de flora intestinală. Cantitatea minimă de acid nicotinic necesară unui organism adult este de 6,6 mg pentru un necesar de 1000 calorii pe zi, echivalentul unui mg de acid nicotinic în triptofan fiind egal cu 60 mg triptofan.

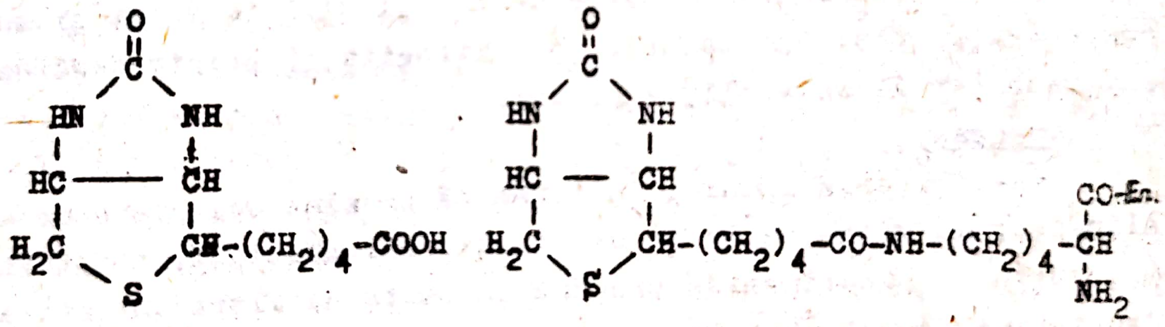
Biotina

Biotina, reprezintă un factor esenţial în desvoltarea organismului, deţinînd şi rolul de coenzimă în reacţiile de decarboxilare, dezaminare, precum şi în unele procese de biosinteză.

Structura chimică.

Biotina este formată dintr-un nucleu în structura căruia intră un heterociclu imidazolic, un radical de uree care intră în constituţia unui heterociclu imidazolic şi o catenă laterală de acid valerianic. In natură poate fi întîlnită sub formă de combinaţii complexe, din care mai importante sînt:

- biocitina, un polipeptid al biotinei, format din biotină şi lizină, care poate fi scindat în organism sub acţiunea biocitinazei prezentă în sîngele uman.
- biotinavidina, un complex al biotinei cu avidina - o glicoproteină din albuşul de ou - stabil, rezistent la acţiunea enzimelor, neputînd fi utilizat de celule sub această formă. Compusul se descompune prin fierbere timp de o oră.



Biotina Biocitina

Absorbţie, metabolism şi excreţie.

Biotina ingerată este uşor absorbită de mucoasa intestinală, duă care este depozitată în ficat şi rinichi. In celelate ţesuturi, biotina se găseşte în cantităţi reduse. Eliminare ei se face prin urină şi laptele matern. Cantitatea care se elimină prin urină creşte la administrarea de biotină. Biotina eliminată prin materiile fecale reprezintă vitamina administrată pe cale orală şi neabsorbită, precum şi cea sintetizată de către flora intestinală.

Surse naturale.

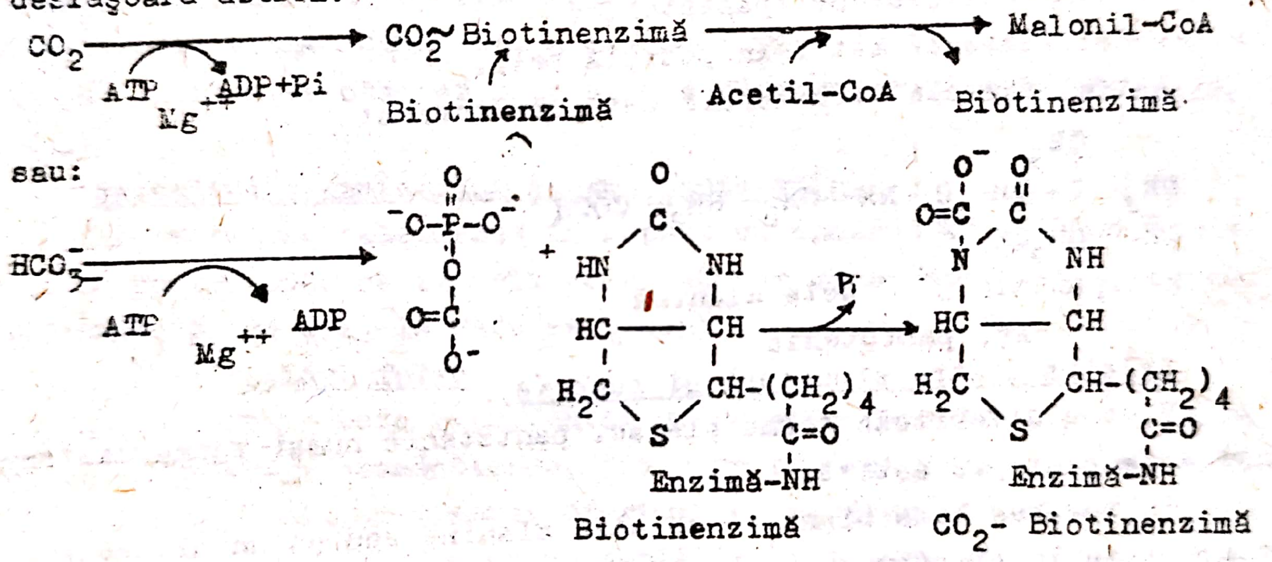
Surse bogate în biotină sînt date de ţesuturile vegetale, în care vitamina se găseşte sub o formă solubilă, ţesuturile animale ca

ficatul şi rinichiul avînd biotina sub formă insolubilă. Gălbenuşul de ou, laptele, drojdia de bere, sînt deasemeni surse bogate în biotină.

Rol în organism

Biotina face parte din structura unor enzime, deţinînd rolul coenzimatic. Sub această formă participă la procesul de activare a CO_2 necesar biosintezei acizilor graşi superiori, la carboxilarea reductivă a acidului piruvic, la dezaminarea serinei, precum şi la biosinteza de purine, la metabolismul triptofanului şi a glucidelor.

Biosinteza malonil-CoA . Activarea CO_2 de către biotinenzimă se desfăşoară astfel:



Starea de hipovitaminoză

Starea de hipovitaminoză la om se manifestă prin tulburări nervoase, dermatită, precum şi alte simptome nespecifice caracteristice stărilor de hipovitaminoză.

Antivitamine

Printre analogii structurali ai biotinei cu rol antivitaminic pot fi citaţi: oxibiotina, homobiotina şi sulfoxidul biotinei.

Un compus cu o acţiune antibiotinică este reprezentat de avidina, prezentă în albuşul de ou a cărei acţiune se datoreşte formării unui complex neabsorbabil cunoscut sub denumirea de biotin-avidina, care se distruge numai prin fierbere îndelungată cînd biotina se eliberează, putînd să-şi îndeplinească astfel rolul său.

Ac. pantotenic.

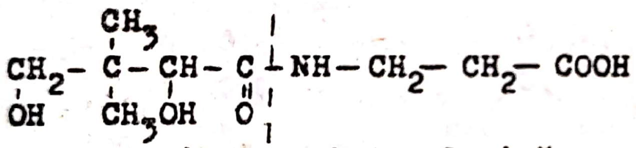
Ac. pantotenic, este un component al complexului B, cu o răspîndire universală și cu un rol multiplu în organism.

Structura chimică

Ac. pantotenic este format din ac. pantoic și beta alanină, fiind un alfa,gama-dihidroxi-beta,beta-dimetil-butiril-beta-alanină. Caracteristicile funcționale sînt următoarele:

- prezintă o legătură de tip amidic între funcția carboxilică a ac. pantoic și gruparea amino din molecula alaninei.
- o funcție carboxilică
- două funcții hidroxilice libere, a căror prezență justifică caracterul hidrofil al ac. pantotenic.
- doi radicali metil în poziția beta.

Astfel formula structurală este următoarea:



Ac. pantoic   beta alanină

Ac. pantotenic

Relația dintre structură și funcție

Dintre diferitele forme ale ac. pantotenic numai forma dextrogiră este biologic activă.

Inlocuirea beta alaninei cu alfa alanină sau cu un alt acid aminat duce la pierderea proprietăților vitaminice.

Reacțiile de esterificare și acetilare duc la scăderea sau pierderea activității vitaminice.

Surse naturale

Ac. pantoteic se găsește în ficat, gălbenuș de ou, drojdie de bere, carne și în lăptișorul de matcă unde se găsește în cantitatea cea mai mare.

Rol în organism

Importanța acidului pantotenic pentru organism este legat de faptul că intră în structura coenzimei A, participînd într-un număr important de reacții metabolice.Astfel acidul acetic, rezultat în urma degradării glucidelor și acizilor grași nu poate fi metaboli-

zat mai departe pînă la CO_2 şi H_2O decît numai sub formă activă, mecanism care se realizează în prezenţa coenzimei A.

Deasemeni participă la biosinteza acizilor graşi într-o formă legată de proteină, cunoscută sub denumirea de ACP (acil-carrier-proteină) care se caracterizează prin prezenţa unei grupări SH,

In egală măsură coenzima A participă la activarea unor acizi aminaţi, sau a acizilor biliari în reacţia de combinare cu glicocolul şi taurina.

Starea de hipovitaminoză se traduce printr-un tablou biochimic caracterizat printr-o sensibilitate crescută la insulină a organismului, o diminuare a secreţiei gastrice, creşterea nivelului de ac. ascorbic din sînge, deasemeni a mărire a raportului ac. uric / creatinină. In plus se observă o scădere a clorurilor şi a colesterolului total.

<u>Necesarul organismului în ac. pantotenic.</u>

Necesarul se calculează în raport cu numărul de calorii, socotind că pentru 2500 de calorii este necesar aproximativ 10 mg de ac. pantotenic în 24 ore, la care se adaugă şi o margine de siguranţă.

Acidul folic.

Acidul folic este reprezentat de un grup de substanţe cu structură şi prprietăţi asemănătoare, din care cel mai reprezentativ este acidul folic. Ceilalţi compuşi de grup, au aceleaşi componente structurale, dar care conţin un număr variabil de molecule de acid glutamic, element care face parte din structura acidului folic.

<u>Structura chimică</u>

Elementul de bază al acidului folic este reprezentat de un nucleu de pteridină, format dintr-un heterociclu pirimidinic şi un altul pirazinic. Inelul pirimidinic este substituit şi legat de acidul paraaminobenzoic formînd acidul pteroic. La rîndul lui acidul pteroic se uneşte printr-o legătură peptidică cu un acid glutamic formînd acidul pteroil- glutamic sau acidul folic. In funcţie de numărul grupelor de acid glutamic din moleculă mai putem avea:

-Ac. pteroil-triglutamic sau teropterina

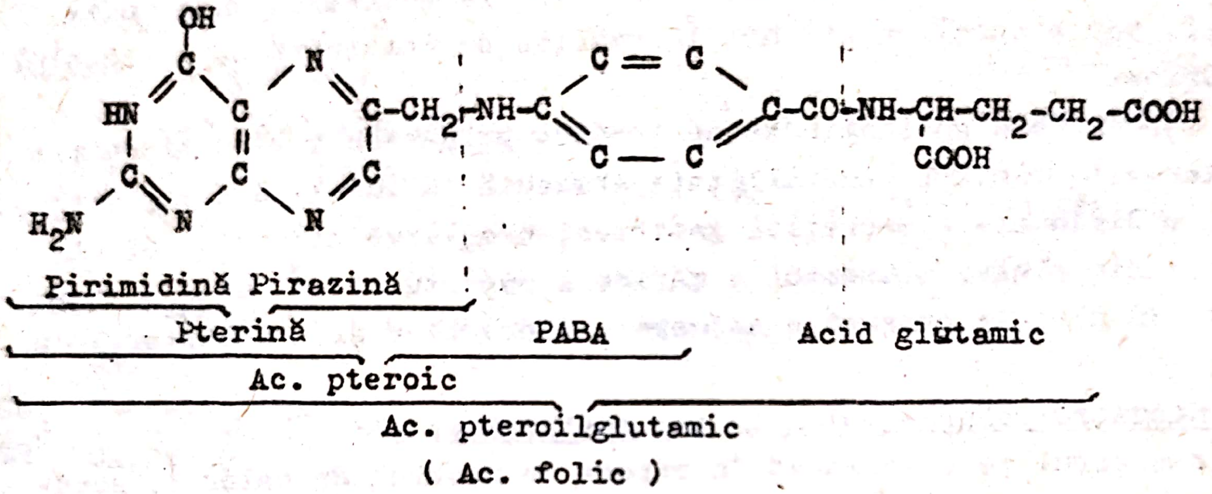
-ac. pteroil-hexaglutamic sau vit Bc conjugată.

-Ac. glutamici în aceşti compuşi sînt legaţi între ei prin inter-

mediul funcţiilor gama carboxilice. Deasemeni mai sînt cunoscuţi şi următorii derivaţi cu proprietăţi vitaminice:

- ac. 2-amino-4,6-dioxipterina sau xantopterina (vit. M).
- ac. 2-amino-4-hidroxi-6-dioxipropilpterina sau biopterina.

Structura acidului folic este următoarea:



Ac. 5 formil-5,6,7,8-tetrahidrofolic sau ac. folinic, represintă un factor înrudit cu ac. folic, care mai poartă şi denumirea de " citovorul factor" sau "CF""FH_4" "THFA". El este implicat în transferul fragmentelor cu un atom de carbon sau a "unităţilor de un carbon"

<u>Absorbţie, metabolism şi excreţie.</u>

Organismul îşi asigură, necesarul de ac. folic prin sinteza efectuată de flora intestinală, dar alimentaţia normală aduce şi ea o cantitate apreciabilă de ac. folic dat fiind faptul că ac. folic se găseşte în mai toate alimentele de origine animală şi vegetală. Dacă aportul alimentar este scăzut sau nul, organismul nu suferă. In schimb distrugerea florei intestinale, sau prezenţa unei insuficienţe hepatice, poate duce la o stare de hipovitaminoză.

Ac. folic se absoarbe în porţiunea proximală a intestinului subţire, printr-un mecanism de difuziune, după care este distribuit în toate ţesuturile. Se elimină pe cale renală într-o proporţie de 75 % sub formă degradată.

<u>Rol în organism</u>

Ac. folic îndeplineşte în organism multiple funcţiuni:

- reprezintă un factor indispensabil creşterii unor microorganisme.
- menţine integritatea mucoaselor, a pielei şi a funcţiei glandelor endocrine.
- participă la formarea elementelor figurate ale sîngelui.
- rol în unele procese de sinteză.

<u>Rol în formarea elementelor figurate ale sîngelui</u>.

Lipsa ac. folic duce pa apariţia anemiei megaloblastice. Cauzele stărilor de hipovitaminoză pot fi multiple: malabsorbţia, alcoolismul, graviditatea -mai ales cea gemelară- şi hrănirea cu lapte artificial.

<u>Rol în metabolism</u>

Ac. folinic, participă la unele procese de sinteză, trasportînd fragmentul "C_1 activat" de la un compus donor ce conţine acest monocarbon la un acceptor, luînd naştere diferite forme funcţionale:

- N_5-formil-FH_4 ($-CHO$)
- N_{10}-formil-FH_4 ($-CHO$)
- N_{10}-metil-FH_4 ($-CH_3$)
- N_5-N_{10}-metilen-FH_4 ($-CH_2-$)
- N_{5-10} -metenil-FH_4 ($=CH-$)
- N_5 -formimino-FH_4 ($-CH=NH-$)
- N_5-hidroximetil-FH_4 ($-CH_2-OH$)

Aceste fragmente de un carbon sînt din punct de vedere metabolic interdependente, deoarece pot trece unul în altul sub acţiunea hidroximetildehidrogenazei în prezenţă de NADP

$$-CH_2-OH \underset{NADP \rightarrow NADPH_2}{\rightleftharpoons} -CHO \underset{NAD \rightarrow NADH_2}{\rightleftharpoons} -COOH$$

Prin acest mecanism, ac. folic asigură transformarea serinei în glicocol, sinteza metioninei din homocisteină, metilarea uracilului cu formare de timină, precum şi sinteza nucleului porfirinic al hemului.

<u>Vitamina B_{12}</u>

Vitamina B_{12}, cobalamina, ciancobalamina sau factorul antianemiei pernicioase, este singura vitamină care conţine un metal: cobaltul.

Structura chimică

Molecula de Vitamină B_{12} include două porţiuni majore: una este reprezentată printr-un nucleu asemănător cu cel porfirinic iar cealaltă este un nucleotid.

Nucleul porfirinic, este format din patru inele pirolice reduse, cu un atom central de cobalt, legat prin valenţe coordinative la atomii de azot ai ciclurilor tatrapirolice şi de unul din atomii de azot ai unui radical dimetilbenzimidazolic. De nucleul tetrapirolic sînt fixate un număr de radicali metil şi grupări amido primare, iar prin intermediul unei grupări amidice secundare se leagă prin restul de aminopropanol de un rest de fosforiboză.

Unele cobal amine conţin fixat de atomul de cobalt, un radical cian, hidroxi sau nitro, primind denumirea de ciancobalamine, hidroxi- şi nitrocobalamine.

Absorbţie, distribuţie, metabolism şi excreţie.

Absorbţia vitaminei B_{12} este legată de prezenţa în cavitatea gastrică a unui factor secretat de zona fundică a stomacului cunoscut sub denumirea de factorul intrinsec a lui Castle.

Vitamina B_{12} din alimente se găseşte combinată cu proteinele, iar sub acţiunea enzimelor proteolitice, are loc eliberarea ei şi legarea de factorul intrinsec.

După absorbţie are loc o distribuţie preferenţială, măduva osoasă fiind prima care beneficiază de aportul vitaminic. Depozitele din celelate ţesuturi sînt solicitate de organele hematopoetice pentru satisfacerea nevoilor organismului.

Rol în organism.

Vitamina B_{12} îndeplineşte în organism multiple funcţii:

- rol în creşterea unui număr de specii animale şi a organismului uman.
- rol în combaterea anemiei pernicioase.
- rol în unele procese metabolice.
- rol în corelaţia cu alte vitamine.

Rol în creştere. Vit. B_{12} alături de celelate vitamine este necesară pentru creşterea oragismului tînăr.

Rol în combaterea anemiei. Anemia pernicioasă se caracterizea-

ză printr-o eritropoeză anormală. Cauza primară este datorită lipsei factorului intrinsec ca urmare a unei rezecţii gastrice sau a atrofiei mucoasei. Ca urmare apar o suită de simptome caracteristice stărilor de hipovitaminoză la care se adaugă modificarea tabloului hematologic şi biochimic.

Examenul biochimic, arată o uşoară creştere a bilirubinei serice, o excreţie crescută de urobilinogen prin scurtarea duratei de viaţă a eritrocitelor.

Rol în procesele metabolice. Prezenţa vitaminei asigură utilizarea aminoacizilor prin participarea în procesul de transmetilare, şi de sinteză a unor aminoacizi şi acizi nucleici. Manifestă deasemeni o acţiune lipotropă, înpiedicînd infiltraţia grasă a ficatului.

Corelaţia cu alte vitamine este legată de efectul pe care-l exercită asupra metabolismului ac. folic, în sensul că, crează condiţiile necesare pentru eliberarea ac. folic din conjugatele sale. Această corelaţie, explică folosirea în combaterea anemiei pernicioase a ambelor vitamine.

Există o strînsă corelaţie între vit. B_{12} şi vit. B_2 în sensul că lipsa ei duce la scăderea flavinnucleotizilor. Deasemeni intervine în transformarea carotenului în vitamină A, în economisirea ac. pantotenic şi în păstrarea nivelului normal în sînge şi ţesuturi a compuşilor sulfhidrilici.

ENZIME

Enzimele constituie o clasă mare de proteine cu funcţie înalt specializată, aceea de a cataliza multitudinea reacţiilor care constituie metabolismul intermediar al celulei.

Natura proteică a enzimelor a fost definitiv stabilită atunci cînd au fost obţinute primele enzime în stare pură, ca ureaza, pepsina şi tripsina.

Numărul enzimelor este foarte mare, deoarece pentru fiecare compus chimic din lumea vie, trebuie să existe într-un organism sau altul o enzimă, eventual mai multe, care să catalizeze formarea şi degradarea sa metabolică.

Structura enzimelor.

Toate enzimele sînt de natură proteică. Unele sînt proteine simple, de tipul albuminelor şi globulinelor. Acestea sînt enzime monocomponente. Majoritatea enzimelor s-au dovedit a fi proteine conjugate, care pe lîngă componenta polipeptidică, pot conţine o grupare neproteică. In cazul în care această grupare neproteică, micromoleculară şi termostabilă este strîns ataşată lanţului polipeptidic, poartă numele de grupare prostetică.

Structura unei enzime poate fi schematizată astfel:

enzimă= proteină + grup prostetic

holoproteină = apoenzimă + coenzimă

Cînd ataşarea componentei micromoleculare este temporară, aceasta putînd migra de la o enzimă la alta, i se atribuie şi termenul de coenzimă. Uneori este greu de tras o limită netă de separaţie între gruparea prostetică şi coenzimă. In unele enzime aceiaşi grupare micromoleculară joacă rol de grupare prostetică, în altele joacă rol de coenzimă.

Foarte frecvent, funcţia de coenzimă sau gruparea prostetică este îndeplinită de vitamine. Astfel vitamina B_1 pirofosforilată este coenzima decarboxilazelor unor alfa cetoacizi cum este acidul piruvic. Vitamina B_2 intră în alcătuirea grupei prostetice a dehidrogenazelor flavinice. Vitamina PP intră în alcătuirea coenzimelor piridinice, etc.

Prin centru activ, înţelegem o porţiune din lanţul polipeptidic

al enzimei implicată în funcţiile catalitice. Aminoacizii din centrul activ se împart în două categorii:

a. aminoacizi, implicaţi direct în legarea substratului şi modificarea acestuia (resturi catalitice).

b. aminoacizi, care participă la legarea substratului dar nu direct implicaţi în schimbarea acestuia în produşi de reacţie (resturi de specificitate).

Centrul activ nu este fixat obligatoriu la un singur lanţ peptidic sau la o secvenţă limitată din lanţul polipeptidic. El poate cuprinde grupări extinse la mai multe lanţuri adiacente. Atunci cînd o proteină, conţine mai mulţi centri activi, este necesară determinarea numărului acestora.

<u>Specificitatea de acţiune a enzimelor.</u>

Specificitatea enzimelor este unul din fenomenele biologice cele mai importante, care condiţionează însăşi existenţa vieţii, deoarece în absenţa ei ar avea loc o degradare rapidă a conţinutului celular. Specificitatea enzimelor priveşte în primul rînd, proprietatea lor de a cataliza numai un anumit tip de reacţie chimică; este o specificitate de acţiune. O anumită enzimă este aptă să participe la formarea sau la ruperea numai a unei anumit gen de legătură chimică, legătura peptidică, carboxil-esterică, etc. In al doilea rînd, enzimele manifestă specificitatea şi în ceea ce priveşte substratul asupra căruia acţionează (specificitate de substrat).

Specificitatea de substrat a enzimelor se manifestă în forme variate, care sînt cunoscute ca specificitate largă, de grup sau specificitate absolută. Enzimele cu specificitate largă, catalizează tipul de reacţie care le este caracteristic la un grup de substanţe înrudite care cuprind legătura specifică pentru acţiunea enzimei . De exemplu, enzimele care catalizează hidroliza legăturii carboxil-esterice dintr-o familie de compuşi înrudiţi, conform reacţiei:

$$R\text{-}CO\text{-}O\text{-}CH_2\text{-}R' + HOH \rightleftharpoons R\text{-}COOH + R'\text{-}CH_2OH$$

în care R şi R' sînt radicali oarecare.

Unele carboxil-esteraze sînt specifice pentru esteri care derivă de la un anumit acid cu alcooli diverşi sau invers, enzima este specifică pentru radicalul alcoolului dar indiferentă în ceea ce

priveşte natura acidului.

Specificitatea acestor enzime se numeşte specificitate de grup. De exemplu, diverşi esteri ai colinei sînt hidrolizaţi sub acţiunea unor carboxil-esteraze, care sînt indiferente faţă de restul acil, acesta din urmă putînd proveni de la diverşi acizi. Acţiunea acestor enzime se manifestă asupra unor compuşi conform formulei:

$$R-CO-O-CH_2-CH_2-\overset{+}{N}\equiv(CH_3)_3$$

Treapta cea mai înaltă de specificitate a esterazelor este specificitatea absolută; enzima fiind activă numai asupra unui compus bine determinat, care cuprinde legătura specifică pentru acţiunea enzimei. De exemplu, acetilcolinesteraza este o enzimă cu specificitate absolută, ea catalizează numai hidroliza acetilcolinei în acid acetic şi colină; ureaza acţionează asupra unui singur substrat (ureea) efectuînd un singur tip de reacţie (specificitate absolută).

Studiul specificităţii de substrat a enzimelor implică preparate enzimatice şi substrate de înaltă puritate, deoarece prezenţa impurităţilor poate duce la rezultate false.

Pe lîngă specificitatea chimică, enzimele posedă şi o specificitate stereochimică, care depinde de existenţa centrilor de asimetrie în molecula substratului. Stereospecificitatea se manifestă în mai multe moduri:

a. dacă un substrat există sub formă a doi antipozi optici, enzima nu acţionează decît asupra unui izomer. De regulă, izomerul netransformat acţionează ca un inhibitor competitiv prin legarea de un centru activ al enzimei. De exemplu, lactat dehidrogenaza din celulele mamifere acţionează exclusiv asupra acidului L (+) lactic. La unele bacterii s-a descoperit o enzimă capabilă de oxidarea antipodului său.

b. cînd substratul prezintă configuraţie " cis" sau " trans" se manifestă prin atacul unei singure forme. De exemplu fumaraza (enzimă din ciclul acizilor tricarboxilici, acţionează numai asupra acidului fumaric(izomerul trans).

<u>Factorii care influenţează activitatea enzimatică.</u>

Enzimele modifică viteza reacţiilor asupra cărora acţionează. Activităţile ca şi cantităţile de enzime dintr-un produs sau prepa-

rat biologic se evaluează prin măsurarea vitezelor de reacţie.

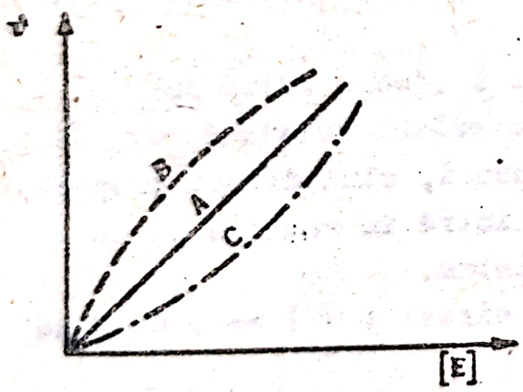
Cinetica chimică studiază reacţiile chimice din punct de vedere al desfăşurării lor în timp, a factorilor care influenţează viteza reacţiilor precum şi a etapelor intermediare prin care trec reactanţii pînă se transformă în produşi de reacţie.

Caracterizarea cinetică a unei reacţii chimice se face prin viteza cu care ea se desfăşoară. Viteza de reacţie reprezintă numărul de molecule supuse reacţiei în unitatea de timp. Viteza unei reacţii chimice, depinde de o serie de factori şi anume: concentraţia enzimei, concentraţia substratului, pH-ul, temperatura, efectorii (activatori sau inhibitori).

Influenţa concentraţiei enzimei

In mod obişnuit, viteza de transformare a unui substrat este proporţională cu concentraţia enzimei:

$$v = K (E) \text{ (curba A)}$$



In unele cazuri, cînd sînt prezenţi în sistem şi alţi factori, curbele care reprezintă dependenţa vitezei de concentraţia enzimei sînt deviate faţă de cele normale (curbele B,C).

Abaterile se pot datora prezenţei inhibitorilor, unor erori tehnice, folosirii unor concentraţii de substrat sub limita de saturaţie a enzimei, etc.

La concentraţii enzimatice mari, efectul catalitic nu este totdeauna proporţional cu concentraţia enzimei.

In acest caz, aspectul vitezei de reacţie în funcţie de concentraţia enzimei este un arc de hiperbolă.

Influenţa concentraţiei substratului.

Concentraţia substratului este unul din cei mai importanţi factori de care depinde activitatea enzimelor, indiferent dacă acestea sînt în stare izolată sau în celula intactă. Aspectele cantitative ale dependenţei vitezei de reacţie de concentraţia substratului sînt redate de teoria lui Michaelis-Menten. Această teorie se bazează pe

rat biologic se evaluează prin măsurarea vitezelor de reacţie.

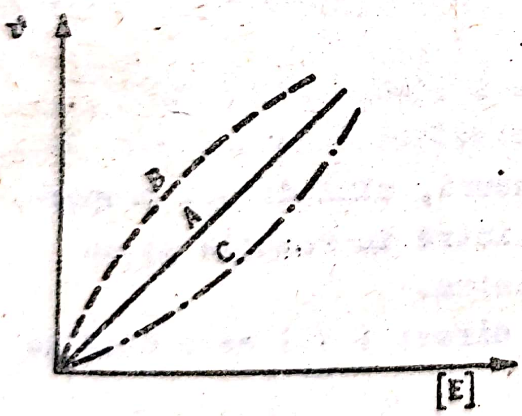
Cinetica chimică studiază reacţiile chimice din punct de vedere al desfăşurării lor în timp, a factorilor care influenţează viteza reacţiilor precum şi a etapelor intermediare prin care trec reactanţii pînă se transformă în produşi de reacţie.

Caracterizarea cinetică a unei reacţii chimice se face prin viteza cu care ea se desfăşoară. Viteza de reacţie reprezintă numărul de molecule supuse reacţiei în unitatea de timp. Viteza unei reacţii chimice, depinde de o serie de factori şi anume: concentraţia enzimei, concentraţia substratului, pH-ul, temperatura, efectorii (activatori sau inhibitori).

Influenţa concentraţiei enzimei

In mod obişnuit, viteza de transformare a unui substrat este proporţională cu concentraţia enzimei:

$$v = K\ (E)\ (\text{ curba A })$$



In unele cazuri, cînd sînt prezenţi în sistem şi alţi factori, curbele care reprezintă dependenţa vitezei de concentraţia enzimei sînt deviate faţă de cele normale (curbele B,C).
Abaterile se pot datora prezenţei inhibitorilor, unor erori tehnice, folosirii unor concentraţii de substrat sub limita de saturaţie a enzimei, etc.
La concentraţii enzimatice mari, efectul catalitic nu este totdeauna proporţional cu concentraţia enzimei.
In acest caz, aspectul vitezei de reacţie în funcţie de concentraţia enzimei este un arc de hiperbolă.

Influenţa concentraţiei substratului.

Concentraţia substratului este unul din cei mai importanţi factori de care depinde activitatea enzimelor, indiferent dacă acestea sînt în stare izolată sau în celula intactă. Aspectele cantitative ale dependenţei vitezei de reacţie de concentraţia substratului sînt redate de teoria lui Michaelis-Menten. Această teorie se bazează pe

ipoteza confirmată apoi experimental, că în cazul unei reacţii enzimatice, între enzimă şi substrat are loc formarea unui compus intermadiar, enzimă substrat (ES), a cărui reacţie de tip reversibil, se supune legii acţiunii maselor.

$$E + S \underset{k_2}{\overset{k_1}{\rightleftharpoons}} ES$$

In cadul complexului ES au loc modificări chimice, pentru ca în final să rezulte produşii de reacţie şi enzima să fie eliberată, putînd participa la un alt ciclu catalitic. Deci putem scrie:

$$ES \underset{k_4}{\overset{k_3}{\rightleftharpoons}} E + P$$

în care: E = concentraţia totală a enzimei, S = concentraţia substratului, ES = concentraţia complexului enzimă-substrat şi P = concentraţia produşilor finali.

Pornind de la echilibrul dinamic al reacţiilor de formare a produsului intermediar ES el poate fi exprimat şi prin concentraţia moleculară:

$$E + S \underset{k_2}{\overset{k_1}{\rightleftharpoons}} ES$$

Vitezele de reacţie în cele două sensuri, sînt direct proporţionale cu concentraţia substanţelor care intră în reacţie şi cu constanta de disociere proprie fiecărui sistem.

Valoarea vitezei de reacţie în sens direct (V_1) este dată de relaţia :

$V_1 = k_1 [E] [S]$ — k_1 = factor de proporţionalitate dependent de temperatura şi natura substratului.

Valoarea vitezei reacţiei în sens reversibil este dată de relaţia:

$V_2 = k_2 [ES]$ — k_2 = este o constantă, iar ES, concentraţia molară a complexului enzimă substrat.

Cînd sistemul ajunge la o stare de echilibru, vitezele de re-

acţie în cele două sensuri devin egale.

$$V_1 = V_2$$

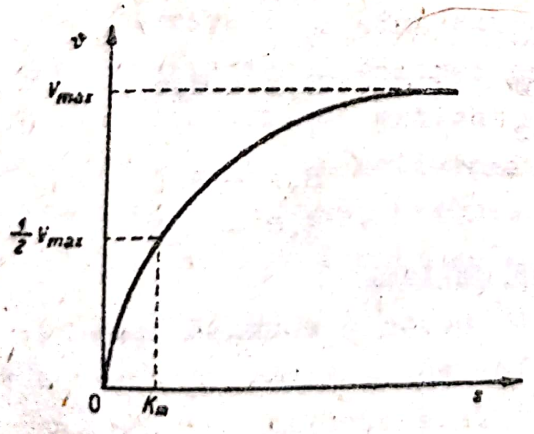
şi deci $K_1[E][S] = K_2[ES]$ adică

$$\frac{k_2}{k_1} = \frac{[E]\,[S]}{[ES]} = K \text{ constant}$$

Raportul celor două constante, reprezintă la rîndul lui o constantă care poartă numele de constanta Michaelis şi se notează cu K_m. Constanta Michaelis ilustrează raportul dintre constantele de disociere ale reacţiei reversibile, enzimă substrat. Determinarea valorii constantei Michaelis (K_m) implică stabilirea prealabilă a concentraţiei substratului (S), a enzimei libere (E) şi a enzimei fixată de compusul intermediar (ES). Michaelis-Menten au propus determinarea experimentală a constantei K_m prin relaţia dintre viteza de transformare a substratului şi concentraţia sa. Concentraţia de saturare a enzimei cu substratul variază cu natura ambilor componenţi şi este în general greu de determinat. Din aceste motive, s-a propus să se ia în considerare concentraţia substratului cînd viteza de reacţie este jumătate din valoarea vitezei maxime.

$$V = \frac{1}{2} V\ max$$

In acest punct, jumătate din cantitatea de enzimă va fi liberă, iar cealaltă jumătate combinată cu substratul, adică $E = ES$

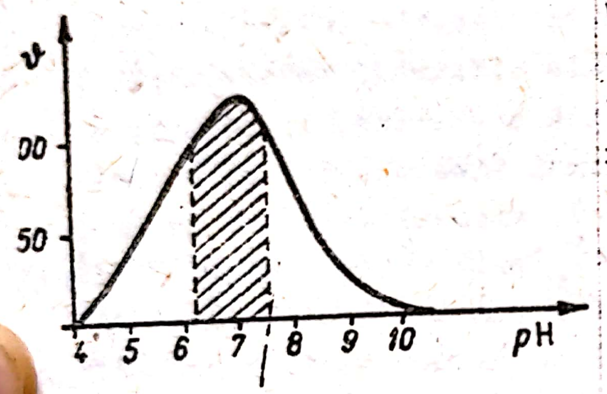


Introducînd în relaţia $K = \frac{[E][S]}{[ES]}$ în locul lui $[E]$ pe $[ES]$ se obţine:
$K = \frac{[ES]\ [S]}{[ES]}$ adică $K = [S]$ la $V = \frac{1}{2} V\ max$
In onoarea lui Michaelis-Menten, K pentru aceste condiţii se notează cu K_m.
Reprezentarea grafică a ecuaţiei Michaelis va fi o hiperbolă.
K_m corespunde teoretic punctului de inflexiune a hiperbolei. K_m furnizează informaţii asupra afinităţii dintre enzimă şi substrat. In aceste condiţii, o valoare ridicată a lui K_m, indică o

afinitate scăzută a enzimei pentru substratul respectiv şi invers, deci K_m -ul poate fi utilizat pentru aprecierea activităţii unei enzime.

Influenţa pH-ului asupra activităţii enzimelor.

Activitatea enzimelor depinde de concentraţia ionilor de hidrogen din mediu. Fiecare enzimă dispune de o anumită zonă de pH în care activitatea ei este maximă. Curba activităţii enzimatice în funcţie de pH apare ca o curbă iniţial ascendentă apoi descendentă, cu un maxim pentru pH-ul optim (curba în formă de clopot). pH-ul optim de activitate al unei enzime nu reprezintă o mărime constantă şi absolut caracteristică pentru o enzimă; el este influenţat de mai mulţi factori dintre care: natura şi concentraţia substratului, durata de acţiune a enzimei şi prezenţa în sistem a unor substanţe străine.



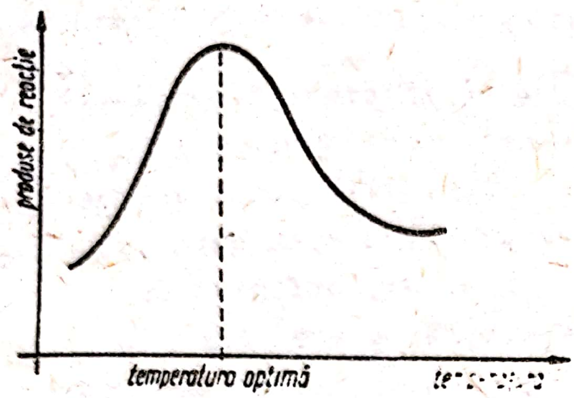
In cazul cînd enzimele lucrează asupra unui substrat el însuşi ionizabil în funcţie de pH, variaţiile acestuia vor influenţa condiţiile ionice, atît pentru enzimă cît şi pentru substrat, astfel că pH-ul optim poate varia cu o serie de factori.:

Valoarea pH-ului optim al activităţii unor enzime.

Enzima	Loc de acţiune	pH optim
pepsina	suc gastric	1,8
tripsina	suc pancreatic	8
chimotripsina	suc pancreatic	8,1 - 8,6
amilaza	suc pancreatic	7
fosfataza alcalină	os	8,6 - 9,1
fosfataza acidă	prostată	5,0 - 5,6

Temperatura optimă a reacţiilor enzimatice.

Enzimele sînt termolabile; încălzite peste o anumită temperatură, îşi pierd ireversibil activitatea lor enzimatică. Viteza reacţiilor enzimatice creşte, ca la cele mai multe reacţii, cu temperatura; o urcare a temperaturii cu 10° C produce o creştere a vitezei de reacţie cu un coeficient de 1,5 - 3. Creşterea aceasta se observă numai la temperaturi relativ joase. O dată depăşită o anumită



temperatură optimă, la care viteza este maximă, aceasta scade, iar la temperaturi mai înalte reacția încetează. Fenomenul se explică prin faptul, că la temperaturi mai înalte, enzimele sînt inactive prin denaturarea componentei proteice. Cele mai multe enzime devin complet inactive între 50-80°C. Temperatura optimă (în general 35-38°) nu poate fi exact definită, căci ea variază în limite largi cu concentrația enzimei, cu concentrația ionilor de hidrogen și cu prezența diferitelor impurități ale preparatului enzimatic sau ale substratului. Temperaturi coborîte nu distrug activitatea enzimatică, dimpotrivă o conservă. Acțiunea frigului, realizează numai o oprire reversibilă a activității enzimatice. In stare uscată, enzimele sînt mult mai rezistente la variații de temperatură; de aceea, în general se conservă sub această formă.

Prezența activatorilor și inhibitorilor.

Activitatea enzimatică, pe lîngă factorii amintiți, este influențată și de unele substanțe numite efectori. Efectorii pot acționa în sens pozitiv, mărind viteza de reacție, cînd primesc denumirea de activatori, sau pot încetini viteza de reacție, cînd primesc denumirea de inhibitori.

Activatorii sînt substanțe foarte variate ca structură, stimulează activitatea enzimei prin mecanisme diferite. Se cunosc mai multe categorii de activatori: unele enzime din grupa peptihidrolazelor intervin în activarea altor enzime, care sînt secretate sub formă de preenzime, precursori inactivi ai enzimelor. Acțiunea acestora se manifestă prin scindarea hidrolitică a unei părți din preenzimă cu formarea enzimei active; unii ioni, mai ales cationii, Ca^{++} Mg^{++}, Zn^{++}, Fe^{++}, Cu^{++}, etc și mai rar anionii (Cl^{-}) participă de asemenea ca activatori. De exemplu Ca^{++} este activator al transformării protrombinei în trombină. Amilazele sînt activate de ionii de Cl^{-} De asemenea substanțe care ușurează contactul dintre enzimă și substrat cum sînt sărurile biliare care ușurează emulsionarea gliceri-

delor. Unii hormoni şi unele vitamine pot să activeze reacţiile enzimatice.

Inhibitorii enzimelor.

Prin inhibiţia activităţii enzimatice se înţelege diminuarea vitezei de reacţie ca rezultat al introducerii unei substanţe în amestecul care conţine enzima şi substratul. Inhibiţia poate să fie reversibilă sau ireversibilă. Inhibiţia reversibilă este caracterizată printr-un echilibru între enzimă şi inhibitor, definită de o constantă de echilibru. In inhibiţia reversibilă, gradul inhibiţiei este practic independent de timp, prin dializă activitatea enzimatică revenind la valoarea normală în urma îndepărtării inhibitorului.

Inhibiţia ireversibilă este dimpotrivă dependentă de timp, activitatea enzimei ne mai putînd fi recuperată odată ce s-a instalat inhibiţia. Capacitatea inhibitorului nu mai este exprimată printr-o constantă de echilibru ci printr-o constantă de viteză, care determină fracţiunea enzimei inhibată într-o perioadă definită de timp şi pentru o concentraţie definită de inhibitor. Exemple de inhibitori ireversibili sînt cianurile, agenţii anticolinesterazici, cum ar fi compuşii organofosforici. Atît inhibiţia reversibilă cît şi cea ireversibilă se imparte în două tipuri majore: competitivă şi necompetitivă.

Inhibiţia competitivă poate fi înlăturată prin creşterea concentraţiei de substrat în timp ce inhibiţia necompetitivă este insensibilă la excesul de substrat. Cele mai frecvente cazuri întîlnite în medicină sînt formele reversibile ale inhibiţiei copetitive şi necompetitive. Un exemplu clasic de inhibiţie reversibilă competitivă este acela al inhibiţiei succinat dehidrogenazei de către acidul malonic sau alţi acizi dicarboxilici. Succinat dehidrogenaza este o enzimă din ciclul acizilor tricarboxilici care catalizează transformarea acidului succinic în acid fumaric, în prezenţa unui acceptor de hidrogen.

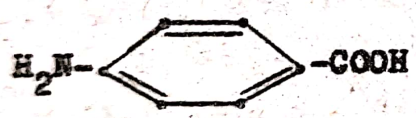
$$\underset{\text{Ac. succinic}}{HOOC\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}COOH} \rightleftharpoons \underset{\text{Ac. fumaric}}{HOOC\text{-}CH{=}CH\text{-}COOH} + H_2$$

Acidul malonic ($HOOC\text{-}CH_2\text{-}COOH$), acidul oxalic ($HOOC\text{-}COOH$) acidul oxalacetic ($HOOC\text{-}CO\text{-}CH_2\text{-}COOH$) inhibă activitatea enzimei, da-

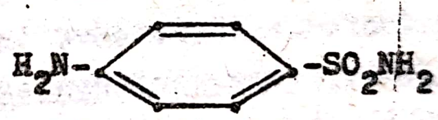
torită analogiei lor cu substratul natural, acidul succinic. Dacă se creşte mult raportul dintre substrat şi inhibitor, efectul acestuia din urmă poate fi îndepărtat.

Inhibiţia este competitivă, deoarece atît substratul cît şi inhibitorul se leagă de centrul activ al enzimei. Inhibiţia va fi cu atît mai puternică, cu cît numărul moleculelor de inhibitor avînd acces la centru activ este mai mare decît numărul moleculelor de substrat. Este cert faptul că fiind vorba de reacţii de echilibru, prin creşterea concentraţiei de substrat, probabilitatea de legare preferenţială a acestuia la centrul activ va fi mai mare, deci efectul inhibitor mai mic.

Mulţi agenţi terapeutici, medicamente, acţionează în organism ca inhibitori competitivi, ca analogi ai substratelor naturale pentru enzimă. De exemplu, acţiunea bacteriostatică a sulfamidelor se bazează pe inhibiţia competitivă a unor sisteme enzimatice prin care microorganismele îşi sintetizează vitamina, denumită acidul folic. Sinteza acidului folic are loc pe seama acidului para amino benzoic, analog structural al sulfamidelor.



Ac. p-amino-benzoic



Sulfamida

Inhibiţia necompetitivă.

In inhibiţia necompetitivă, inhibitorul interacţionează cu enzima într-o zonă diferită decît cea de legare a substratului, ca atare afinitatea acestuia din urmă pentru enzimă rămîne nemodificată, în schimb este afectată valoarea lui V_m (viteza maximă de reacţie care se atinge la concentraţii infinite de substrat).

Reacţiile de echilibru din inhibiţia necompetitivă sînt următoarele :

$$E + S \rightleftharpoons ES \qquad E + S \rightleftharpoons EI \qquad ES + I \rightleftharpoons ESI$$

$$EI + S \rightleftharpoons ESI$$

Deci în inhibiţia necompetitivă se poate crea complexul ternar enzimă-substrat-inhibitor. Inhibiţia pură de tip necompetitiv este rar întîlnită. Mult mai frecvent se întîlneşe inhibiţiile de tip

mixt, care acţionează atît competitiv cît şi necompetitiv.

Dintre inhibitorii necompetitivi cel mai comun tip este reprezentat de substanţele care interacţionează cu grupările SH libere (resturile de cisteină) ale enzimei şi care în multe cazuri sînt esenţiale pentru activitatea catalitică. Dintre acestea, menţionăm metalele grele sau derivaţii lor, care formează cu grupările SH mercaptide;

$$E\text{-}SH + Ag^{+} \rightleftharpoons E\text{-}S\text{-}Ag + H^{+}$$

În alte cazuri inhibitorul leagă metale necesare activităţii enzimatice. Un astfel de inhibitor este acidul etilen diamin tetraacetic (EDTA), care leagă Mg^{++} şi alţi cationi bivalenţi inhibînd astfel activitatea enzimelor dependente de aceşti cationi. Dintre inhibitorii ireversibili amintim agenţii de alchilare cum ar fi iodacetamida care reacţionează ireversibil tot cu grupările SH pentru a forma compuşi extrem de stabili cu enzima:

$$E\text{-}SH + ICH_2\text{-}CO\text{-}NH_2 \rightleftharpoons E\text{-}S\text{-}CH_2\text{-}CO\text{-}NH_2 + HI$$

Un alt inhibitor ireversibil care a adus servicii importante în identificarea centrului activ al esterazelor este acidul diizopropilfluor fosforic (DFP) care interacţionează cu serina.

<u>Alţi factori care influenţează activitatea enzimatică.</u>

Radiaţiile ionizante (raze X, radiaţii radioactive) în doze mici, formează substanţe oxidante prin descompunerea apei şi a oxigenului dizolvat parţial în apă. Aceste substanţe inactivează enzimele.

Presiunile nu afectează în mod sensibil activitatea enzimatică. Sînt necesare peste 10.000 atm. pentru ca activitatea să se resimtă datorită denaturării.

Vibraţiile sonore şi ultrasunetele, provoacă numeroase reacţii cu moleculele enzimei, dintre care mai importante sînt oxidările şi depolimerizările.

Detergenţii sînt agenţi puternici ce acţionează asupra legăturii ionice din proteina enzimei.

<u>Izoenzime.</u>

Prin izoenzime, se înţeleg, proteinele enzimatice prezente în aceiaşi celulă sau în celule din organe diferite, care catalizează

aceiaşi reacţie chimică, dar diferă prin una sau mai multe proprietăţi. Izoenzimele se deosebesc prin unele constante fizico-chimice ca grutatea moleculară, pH, mobilitate electroforetică, etc. Izoenzimele se diferenţiază şi prin însuşirile lor catalitice, pot avea afinităţi diferite pentru acelaşi substrat, pot prezenta sensibilităţi diferite la acţiunea unor efectori alosterici sau pot avea specificităţi distincte pentru coenzime.

Nomenclatura şi clasificarea enzimelor.

Deoarece enzimele au structuri chimice complexe, nu s-a putut face o clasificare pe baza compoziţiei chimice şi au fost denumite iniţial pe baza rădăcinii cuvîntului care indică substratul de transformat sau reacţia chimică catalizată, urmată de sufixul " ază " (lipază, hidrolază, alcool dehidrogenază, etc)

In 1961 a fost introdus un sistem zecimal de clasificare a enzimelor de către o comisie internaţională de enzimologi şi ligvişti. O enzimă clasificată în sistemul actual este caracterizată prin 4 cifre. Prima cifră arată clasa din care face parte, cea de a doua cifră indică subclasa din care face parte enzima respectivă, cea de a treia cifră, indică sub-sub clasa, deobicei, natura chimică a substratului, natura acceptorului., etc. Cea de a patra cifră indică poziţia enzimei în sub-sub clasă. Conform recomandării comisiei de enzimologi numele enzimei în general, se va forma, indicînd cît mai complet numele chimic al substratului, natura acceptorului şi tipul de reacţie la care se adaugă sufixul " ază ". De exemplu, lactico dehidrogenaza izolată din muşchi se numeşte L-lactat:NAD-oxidoreductază.

Enzimele sînt grupate în: oxidoreductaze, transferaze, hidrolaze, liaze, izomeraze şi ligaze.

Oxidoreductaze.

Tipul de reacţie catalizat de enzimele din această clasă este oxidoreducerea. Reacţiile de oxidoreducere numite şi reacţii redox, se manifestă prin transfer de electroni de la un donor (agentul reducător) către un acceptor (agentul oxidat). Reacţia generală poate fi redată astfel:

$$AH_2 + B = A + BH_2$$

In mulite reacţii, acest transfer electronic se manifestă prin transferul atomilor de hidrogen, dehidrogenarea fiind echivalentă oxidării, hidrogenarea fiind echivalentă reducerii. Atomii de hidrogen proveniţi din molecula substratelor care participă în reacţiile de oxidoreducere poartă numele de " echivalenţi reducători "

In organism reacţiile de oxidoreducere sînt extrem de numeroase şi de variate: prin reacţii de oxidoreducere, energia chimică potenţială a substratelor este mobilizată şi poate fi utilizată pentru efectuarea de travalii. Acceptorul final de electroni în procesele de oxidoreducere din organism este oxigenul molecular.

$$1/2\ O_2 + 2e^- \longrightarrow O^{2-}$$

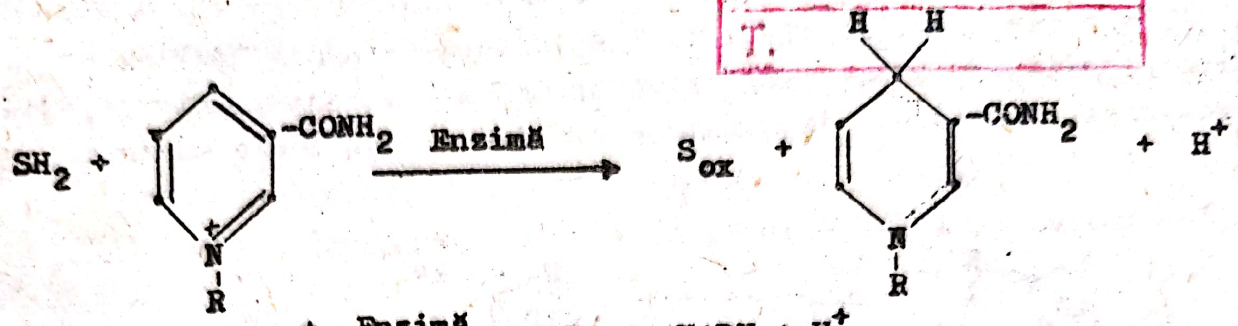
$$O^{2-} + 2H^+ \longrightarrow H_2O$$

Intre reacţiile de oxidare a unui substrat energetic, glucoză sau acid gras şi reacţia de reducere a oxigenului sînt interpuse numeroase verigi intermediare în care echivalenţii reducători cad în lungul unui gradient de potenţial de oxidoreducere.

Reacţiile de oxido-reducere sînt reacţii catalizate enzimatic şi rolul de transportor de hidrogen sau de electroni îl joacă unele coenzime. Aceste coenzime sînt ele singure substanţe cu proprietăţi oxidoreducătoare, ele oscilează reversibil între o formă oxidată şi una redusă. Principalele coenzime cu rol de transportori de echivalenţi reducători sînt: coenzimele piridinice (NAD^+ şi $NADP^+$) şi coenzimele flavinice (FMN şi FAD).

Dehidrogenazele piridinnucleotidice, transportă hidrogenul de la un substrat la altul, diferit de oxigenul molecular. Caracteristica acestor enzime se pune în evidenţă în structura coenzimei prin derivatul de piridină, nicotinamidă sau vitamina PP. Ele sînt cunoscute şi sub denumirea de NAD^+(nicotin-amid-adenin-dinucleotid) sau $NADP^+$(nicotin-adenin-dinucleotid-fosfat) sau coenzima I, respectiv coenzima II (Co I; Co II). NAD^+ şi $NADP^+$ funcţionează drept coenzime în reacţii de oxidoreducere întrucît ele pot oscila între o formă oxidată şi una redusă. Echivalenţii reducători cedaţi de un substrat redus sînt fixaţi pe nucleul piridinic.

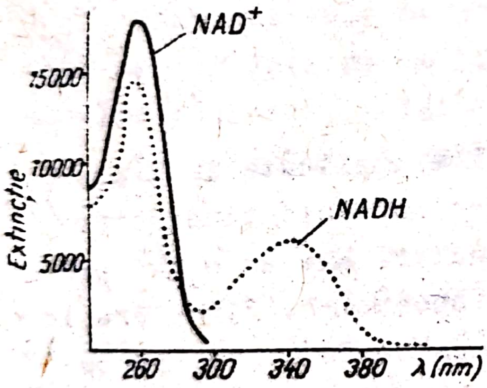
Datorită faptului că formele oxidate şi reduse ale coenzimelor piridinice prezintă spectre de absorbţie diferite, urmărirea reacţii-



adică: $SH_2 + NAD^+ \xrightarrow{\text{Enzimă}} S_{ox} + NADH + H^+$

pentru NADP reacţia este: $SH_2 + NADP^+ \xrightarrow{\text{Enzimă}} S_{ox} + NADPH + H^+$

lor catalizate de aceste dehidrogenaze este deosebit de simplă cu ajutorul spectrofotometrelor. Hidrogenarea formei oxidate este acompaniată de creşterea extincţiei la 340 nm, oxidarea formei reduse fiind acompaniată de scăderea extincţiei la aceiaşi lungime de undă.



Deoarece majoritatea reacţiilor întîlnite în celulă pot fi cuplate cu interconversiunea coenzimelor piridinice cu ajutorul acestor dehidrogenaze, proprietatea lor serveşte într-un număr mare de determinări analitice care privesc metaboliţii celulari, nucleotide, enzime, etc. In felul acesta se determină pe serii mari, acidul piruvic, lactic, glucoza, transaminazele, etc.

<u>Dehidrogenazele flavinice</u>, sînt oxido-reductaze care au drept coenzimă un flavin-mono-nucleotid (FMN) sau un flavin-adenin-nucleotid (FAD) Sînt derivaţi ai riboflavinei (vit B_2). Enzimele din această categorie preiau hidrogenul fie direct de la substrat (amine, acizi, amine alifatice sau aromatice) fie de pe formele reduse ale coenzimelor piridinice, transferîndu-l fie direct oxigenului molecular, fie altor intermediari. Funcţia dehidrogenazică este conferită de sistemul de duble legături conjugate ale nucleului izoaloxazinic.

Flavinenzimele sînt constituienţii lanţului respirator şi se

Transferaze.

Tipul de reacţie catalizat de enzimele din această clasă este redat prin ecuaţia:

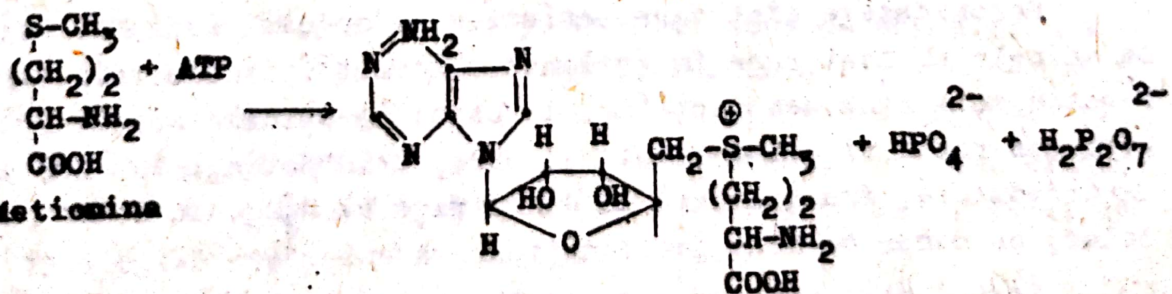
$$AX + BH \rightleftharpoons AH + BX$$

în care gruparea X a fost transferată de pe molecula unui substrat numit donor AX pe molecula unui alt substrat numit acceptor BH. Rolul de transportor este îndeplinit de numeroase coenzime. In funcţie de natura restului transferat, transferazele se divid în mai multe subclase, dintre care mai importante sînt:

A. C_1- transferaze.
B. Acil-transferaze.
C. Glicozil-transferaze.
D. Fosfotransferaze.
E. Aminotransferaze.

A. C_1-transferaze (enzime care transferă resturi cu un atom de carbon). In decursul desfăşurării proceselor metabolice apar diferite fragmente cu un atom, dintre care mai importante sînt: restul metil ($-CH_3$), restul hidroximetil ($-CH_2OH$), restul formil ($-CHO$). Pentru transferul acestor fragmente sînt necesare coenzime capabile de această funcţie.

a. Metiltransferazele, sînt enzime care transferă gruparea metil se face în unele cazuri direct, cînd substratul donor deţine gruparea metil într-o formă labilă; în alte cazuri, este necesară o prealabilă labilizare a acestei grupări sub acţiunea altor enzime. De exemplu colina şi metionina sînt donori de grupări metil care necesită o prealabilă activare. Metionina este activată în prealabil de către ATP la S- adenozil-metionină sau metionină activă.



Metionina

S-adenozil-metionină

Din S-adenozil-metionină, restul metil este transferat apoi, sub formă de CH_3, pe o moleculă ce conţine un atom cu o pereche de electroni neparticipanţi.

b. <u>Hidroximetiltransferaze şi formiltransferaze</u>, Aceste enzime îndeplinesc rolul de transferare a restului $-CH_2OH$, respectiv $-CHO$. Transportul acestor resturi este realizat de către acidul tetrahidrofolic ($CoFH_4$ sau THF).

B. <u>Aciltransferaze sau transacilazele</u>. Sînt enzime care catalizează transferul de radicali acil, R-CO- de la donor la acceptor. Prin astfel de reacţii se sintetizează în organism, derivaţii funcţionali ai acizilor, esteri, amide, anhidride. Coenzima care funcţionează ca transportor de grupări acil este coenzima A (CoA-SH). Gruparea implicată în funcţia coenzimatică a acestei substanţe este gruparea tioalcoolică şi prescurtarea acestei enzime este CoA-SH. Activarea acizilor organici, prin transformarea lor în acil derivaţi ai CoA, se face prin furnizarea de energie de către ATP, Reacţia de activare a acidului acetic se poate formula:

$$CH_3\text{-}COOH + CoA\text{-}SH + ATP \rightleftharpoons \underset{\text{acetil CoA}}{CH_3\text{-}CO{\sim}SCoA} + AMP + P\,P$$

O acil transferază este acetilcolin-sintetaza care catalizează acetilarea colinei la acetil colină.

$$CH_3\text{-}CO{\sim}SCoA + HO\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}\overset{+}{N}{\equiv}(CH_3)_3 \longrightarrow CH_3\text{-}CO\text{-}O\text{-}(CH_2)_2\text{-}\overset{+}{N}{\equiv}(CH_3)_3 + CoA\text{-}SH$$

C. <u>Glicozil-transferaze sau transglicozilazele</u>. Sînt enzime care catalizează transferul grupării glicozil. Degradarea tisulară a glicogenului, sinteza, ca şi alte reacţii metabolice ale glucidelor sînt reacţii în care au loc transfer de grupări glicozil: glicogen-fosforilaza, enzima care participă la degradarea glicogenului este o transferază, transferă resturi glucozil din macromolecula de glicogen pe acidul fosforic.

$$(\text{ glucoză })_n + H_3PO_4 \rightleftharpoons (\text{ glucoză })_{n-1} + \text{glucozo -1-P}$$

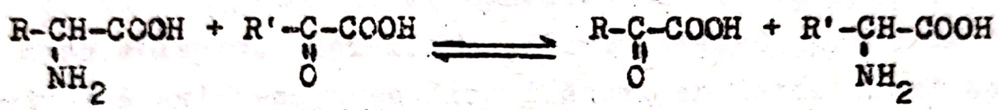
In multe reacţii, glicozil-transferazice, participă drept coenzimă transportoare, un nucleotid difosfat, uridin-difosfatul (UDP) care formează derivaţi UDP-glicozil.

D. <u>Fosfotransferazele sau kinazele</u>. Sînt enzimele ce catalizează transferul restului fosfat de pe un substrat donor pe un substrat acceptor fără formare de fosfat liber. Donorii de grupări fosforil-PO_3H_2 sînt adesea nucleozidele, trifosfaţii cum este ATP-ul.

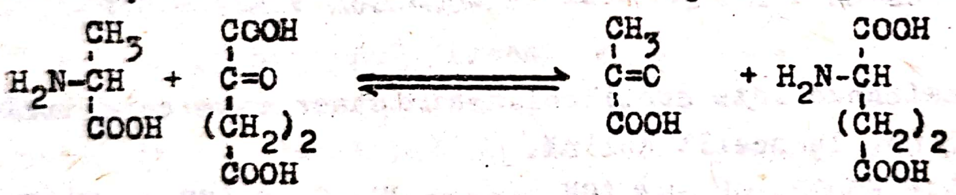
$$ATP + glucoză \longrightarrow ADP + glucozo\text{-}6\text{-}P$$

Reacţia este catalizată de glucokinază sau hexokinază.

<u>E. Aminotransferaze sau transaminazele.</u> Enzimele din această categorie, catalizează transferul unei grupări-NH_2 de pe un alfa aminoacid pe un alfa cetoacid după reacţia:

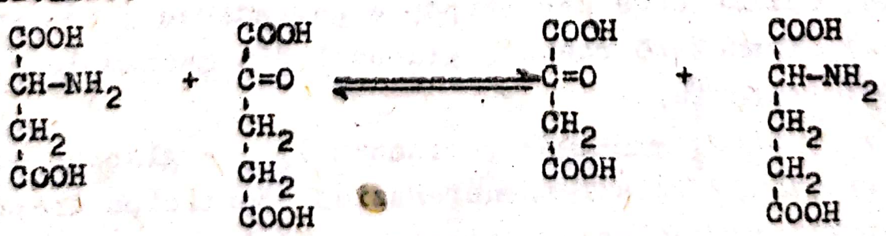


Transferul grupării aminice între aminoacid şi cetoacid este mediat de coenzima piridoxal fosfat. Aceasta este forma coenzimatică a vitaminei B_6(piridoxina). Transaminaze mai importante sînt: L-alanin- alfa-cetoglutarat transaminaza (GPT), care catalizează reacţia de transaminare reversibilă de pe alanină pe acid alfa cetoglutaric, cu formare de acid piruvic şi acid glutamic:



L-alanina ac. ceto-glutaric ac. piruvic ac L-glutamic

L-aspartat alfa-cetoglutarat transaminaza sau GOT catalizează reacţia de transfer a grupării aminice de pe acidul aspartic pe acidul alfa-cetoglutaric, cu formarea reversibilă de acid oxalic şi acid glutamic.



Ac. aspartic Ac. ceto-glutaric Ac. oxal-acetic Ac. glutamic

3. Hidrolazele.

Hidrolazele sînt enzime care catalizează scindarea moleculei substratului fixînd componentele apei la punctul de scindare. Reacția generală se exprimă prin următorul echilibru:

$$R{-}R' + HOH \rightleftharpoons ROH + R'H$$

Reacțiile catalizate de hidrolaze se produc cu modificări mici de energie. Rolul hidrolazelor în organism se manifestă în reacțiile de **scindare** ce au loc îndeosebi la nivelul tubului digestiv, prin care moleculele mari de substrat se desfac în molecule mai mici, care se absorb cu ușurință. In acest mod se scindează lipidele pînă la acizi grași și glicerină, proteinele pînă la aminoacizi și polizaharidele pînă la monozaharide.

După natura legăturii dintre cele două componente R și R' hidrolazele se împart în mai multe subclase, dintre care mai importante sînt:

A. Esterazele
B. Glicozidazele
C. Peptidazele
D. Amidazele
E. Polifosfatazele

A. Esterazele. Aceste enzime acționează asupra legăturilor esterice pe care le desfac în componente:

a. Carboxilesteraze:

$$R{-}COO{-}R' \underset{-H_2O}{\overset{+H_2O}{\rightleftharpoons}} RCOOH + R'OH$$

b. Hidrolazele tioesterilor:

$$R{-}COSR_1 \underset{-H_2O}{\overset{+H_2O}{\rightleftharpoons}} R{-}COOH + R_1SH$$

c. Fosfoesteraze:

$$RO{-}PO_3H_2 \underset{-H_2O}{\overset{+H_2O}{\rightleftharpoons}} H_3PO_4 + ROH$$

d. Sulfatesterazele:

$$RO{-}SO_3H \underset{-H_2O}{\overset{+H_2O}{\rightleftharpoons}} H_2SO_4 + ROH$$

a. Carboxilesterazele sînt enzime foarte răspîndite în organismele animale în unele organe și umori cum sînt: sînge, limfă, sa-

livă şi urină şi cuprinde: lipazele sau glicero-esterhidrolaze care hidrolizează lipidele; se găsesc în sînge, în ficat în sucul pancreatic şi în ţesutul adipos. Lipazele pancreatice, prezintă o activitate mare pentru trigliceride în structura cărora intră şi acizi graşi nesaturaţi.

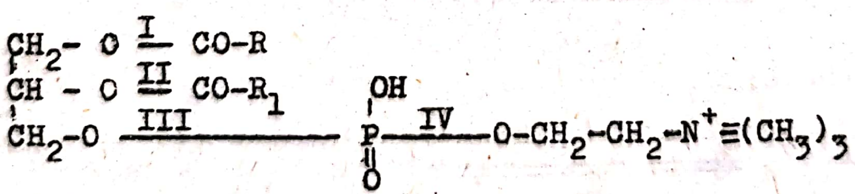
Lipaza pancreatică este activată de sărurile de calciu, datorită precipitării acizilor graşi eliberaţi sub formă de săruri de calciu insolubile. Lipazele sînt inhibate de substanţele care blochează gruparea -SH; pentru că în molecula enzimelor există un centru activ -SH.

Colinesterazele, sînt enzime care catalizează hidroliza acetilcolinei în colină şi acid acetic, dar şi a altor esteri ai colinei. Enzima specifică care hidrolizează acetilcolina, este acetilcolinesteraza.

$$\begin{matrix} CH_2-O-CO-CH_3 \\ | \\ CH_2-\underset{\displaystyle OH}{\underset{|}{N}}-(CH_3)_3 \end{matrix} + H_2O \longrightarrow HO-CH_2-CH_2-\underset{\displaystyle OH}{\underset{|}{N}}\equiv(CH_3)_3 + CH_3COOH$$

Colinesterazele se găsesc mai cu seamă în ţesutul nervos şi în eritrocite. Ele sînt activate de ionii de Mg^{2+} de cisteină şi de glutation redus.

Fosfolipazele, sînt carboxiesteraze care hidrolizează legăturile esterice ale acizilor graşi din glicerofosfatide. Substratele lor sînt lecitinele şi cefalinele, de aceea mai poartă denumirea de lecitinaze. Ele catalizează numai hidroliza legăturilor I şi II în timp ce legăturile III şi IV sînt hidrolizate de fosfodiesteraze.



Lecitina

Cefalinele conţin ca aminoalcool colamina în loc de colină.

Colesterolesterazele, sînt enzime ce catalizează scindarea esterilor de colesterol cu acizi graşi superiori. Ele se găsesc în toate ţesuturile cu un metabolism intens şi în mediile de cultură a bacteriilor.

b. <u>Hidrolazele tiolesterilor și tioleterilor</u>. Aceste enzime catalizează scindarea legăturii C-S. După natura legăturii C-S din substrat, se numesc și enzime specifice și anume: tioeteraze și tioesteraze.

$$-\overset{|}{\underset{|}{C}}-S-\overset{|}{\underset{|}{C}}- + HOH \longrightarrow -\overset{|}{\underset{|}{C}}-SH + -\overset{|}{\underset{|}{C}}-OH$$

Tioeter — Tiol — Alcool

$$R-\underset{\underset{O}{\|}}{C}-S-C- + HOH \longrightarrow R-COOH + -\overset{|}{\underset{|}{C}}-SH$$

Tioester — Acid — Tiol

Cele mai importante sînt tioesterazele. Se cunosc mai multe tioesteraze, în deosebi acil-SCoA-hidrolaze, cum sînt: acetil-CoA-hidrolaze, succinil-CoA-hidrolaze, etc. Aceste enzime catalizează desfacerea legăturii tioester din compușii macroergici ai CoA.

$$R-CO \sim SCoA + H_2O \longrightarrow R-COOH + CoA-SH$$

Intrucît acil SCoA-hidrolazele catalizează atît reacția de hidroliză, cît și acilarea, se tinde a se utiliza denumirea de acil SCoA-acilaze.

c. <u>Fosfoesterazele</u>, catalizează reacția de hidroliză ale esterilor acidului fosforic, cu eliberare de acid fosforic. Sînt foarte numeroase și se găsesc în toate organismele animale.

$$R-O-PO_3H_2 + H_2O \xrightarrow{\text{fosfomonoesteraza}} R-OH + H_3PO_4$$

Monoester

$$\begin{matrix} R_1-O & & OH \\ & P & \\ R-O & & O \end{matrix} + H_2O \xrightarrow{\text{fosfodiesteraza}} R-O-PO_3H_2 + R'-OH$$

Diester

Fosfomonoesterazele sînt larg răspîndite în organismele animale. Se cunosc diferite tipuri de fosfomonoesteraze. Cele mai importante sînt: glicerofosfatazele, fosfatazele acide și alcaline, etc.

<u>Fosfatazele acide</u>, scindează hidrolitic alfa glicerofosfatul. Se cunosc diferite tipuri de fosfataze acide. Astfel o fosfatază acidă are pH-ul optim de activitate, cuprins între 5-5,5. Ea se află în rinichi, splină, ficat și prostată. O altă fosfatază acidă are pH

peptidice atacate. După modul cum acţionează asupra catenelor polipeptidice, se disting: exopeptidaze și endopeptidaze.

Exopeptidazele sînt peptidaze care atacă legăturile peptidice terminale. Din această grupă de enzime, fac parte dipeptidazele, aminopeptidazele şi carboxipeptidazele.

Endopeptidazele sînt peptidaze care atacă legăturile peptidice mai îndepărtate de grupările terminale ale catenei polipeptidice. Din această grupă fac parte pepsina, tripsina, chimotripsina, catepsina, etc.

Dipeptidazele, sînt enzime care acţionează specific numai asupra dipeptidelor cu grupări $-NH_2$ şi $-COOH$ nesubstituite. Mai importante sînt: glicil-glicil dipeptidaza, glicil-leucin dipeptidaza, etc.

Aminopeptidazele, sînt enzime care hidrolizează legătura peptidică dată de aminoacidul terminal al lanţului peptidic, care conţine o grupare $-NH_2$ liberă.

$$\ldots\ \underset{R}{CH}-NH-CO-\underset{R_1}{CH}-NH_2 + H_2O \ --- \ \ldots\ \underset{R}{CH}-NH_2 + HOOC-\underset{R_1}{CH}-NH_2$$

De exemplu, leucin amino peptidaza hidrolizează peptidele ce conţin în moleculă leucina. Ea are un pH optim de activitate cuprins între 8-9 şi se găseşte în mucoasa intestinală, în ţesuturile animale şi vegetale.

Carboxipeptidazele, sînt enzime ce hidrolizează proteinele numai de la capătul catenei care conţine gruparea carboxilică liberă, în aşa fel, încît se pune în libertate amoniacul C terminal.

$$\ldots\ \underset{R}{CH}-CO-NH-\underset{R_1}{CH}-COOH + H_2O \ ---- \ldots\ \underset{R}{CH}-COOH + NH_2-\underset{R_1}{CH}-COOH$$

Aceste enzime se găsesc în pancreas sub formă inactivă; transformarea în enzimă activă se face sub acţiunea tripsinei.

Endopeptidazele, sau peptidazele propriu zise, scindează catena polipeptidică în anumite poziţii din interiorul catenei. Ele atacă predominant proteinele şi unele polipeptide cu moleculă mare. Se mai numesc şi proteinaze; pH-ul optim de activitate al endopeptidazelor este foarte diferit. Unele acţionează în mediu bazic, altele în mediu acid. Pepsina este o endopeptidază care hidrolizează

anumite legături peptidice din majoritatea proteinelor native, la un pH acid, identic cu cel dat de HCl din sucul gastric. Această enzimă este produsă de către glandele fundice ale stomacului, în stare inactivă, ca pepsinogen. Cînd pepsinogenul vine în contact cu HCl din celulele parietale ale stomacului, el se transformă autocatalitic în pepsină. Procesul de activare a pepsinogenului la pepsină are loc prin eliminarea unui polipeptid bogat în arginină, care funcționează ca inhibitor al formării de pepsină între pH-ul de 4-6. La un pH mai mic de 4, pepsina degradează hidrolitic acest polipeptid; prin acest mecanism, centrii activi ai pepsinei sînt demascați și enzima poate să-și exercite acțiunea ei specifică.

Pepsinogen ——————→ pepsină + inhibitor polipeptidic.

Pepsina din punct de vedere structural, este o proteină din clasa albuminelor, formată din aminoacizi și H_3PO_4; masa moleculară este de 36.000. Pepsina are un pH optim de acțiune ce variază după natura substratului; în general este de 2.

Tripsina, este o endopeptidază care acționează asupra legăturilor peptidice din substanțele proteice care au suferit o prealabilă degradare, deci nu este o enzimă de prim atac, de felul pepsinei. Tripsina este produsă de pancreas sub formă de tripsinogen inactiv. Substanța activatoare din intestin a fost numită enterokinază. Activarea tripsinogenului în tripsină, constă în demascarea centrilor activi ai enzimei, prin eliminarea prealabilă a unui polipeptid cu masă moleculară mică.

Tripsinogen —Enterokinază—→ Tripsină + hexapeptid

Tripsinele, acționează asupra legăturii realizată între lizină-arginină și între acizii aromatici de obicei tirozina din catena polipeptidică. Ele acționează în mediu slab bazic, la un pH de 7-8. Au fost obținute în stare cristalină și se găsesc în pancreas, sînge și plasmă.

Chimotripsina, se formează ca și tripsina în pancreas, sub formă inactivă numită chimotripsinogen. Transformarea în chimotripsină se realizează sub acțiunea urmelor de tripsină, prin desfacerea unei legături arginină-izoleucină. Chimotripsinele hidrolizează

atît proteine native cît şi denaturate, acţionînd asupra legăturii peptidice realizate între gruparea carboxil a unui aminoacid aromatic şi gruparea amino a unui aminoacid nearomatic. Atît tripsinele cît şi chimotripsinele sînt enzime asemănătoare, care se formează împreună şi au aceiaşi acţiune biocatalitică, cu deosebirea că tripsinele sînt de trei ori mai active decît chimotripsinele.

D. Amidazele, sînt enzime care cătalizează hidroliza compuşilor de tip amidic, prin desfacerea legăturii C-N, cu excepţia legăturii peptidice. Principalele grupe de amidaze sînt: acilamidazele, amidinaze şi nucleozidazele.

Acilamidazele cele mai importante sînt: ureaza, enzimă specifică ce acţionează, descompunînd ureea în amoniac şi CO_2; asparaginaza care scindează asparagina în acid aspartic şi amoniac, glutaminaza care scindează glutamina în acid glutamic şi amoniac.

Dintre amidinaze, cea mai importantă este arginaza care catalizează hidroliza argininei în uree şi ornitină.

E. Polifosfatazele, sînt enzime care hidrolizează compuşii polifosforilaţi, ADP, ATP, GDP, GTP, etc, conform reacţiei:

$$R-\overset{\overset{OH}{|}}{\underset{\underset{O}{\|}}{P}}-O-\overset{\overset{OH}{|}}{\underset{\underset{O}{\|}}{P}}-R_1 \quad + H_2O \text{ -------- } R-PO_3H_2 \quad + \quad R_1-PO_3H_2$$

Se disting polifosfataze anorganice şi organice. Cele mai importante polifosfataze organice sînt: ATP-aza, apiraza şi ATP-pirofosfataza. Ele scindează legăturile esterice din ATP.

$$ATP + H_2O \xrightleftharpoons{\text{ATP-ază}} ADP + H_3PO_4$$

$$ATP + 2\ H_2O \xrightleftharpoons{\text{apiraza}} AMP + 2\ H_3PO_4$$

$$ATP + 2\ H_2O \xrightleftharpoons{\text{ATP-pirofosfataza}} AMP + H_4P_2O_7$$

4. Liaze

Liazele sînt enzime ce catalizează ruperea unor legături chimice din molecula substratului, fără să fie necesar un mecanism de hidroliză. Ele pot scinda mai multe tipuri de legături: C-C, C-O, C-N, C-S. Liazele mai importante sînt decarboxilazele cetoacizilor, decarboxilazele aminoacizilor şi aldolazele.

Decarboxilazele cetoacizilor, catalizează reacţia de decarboxilare a acizilor alfa cetonici, la aldehide şi CO_2.

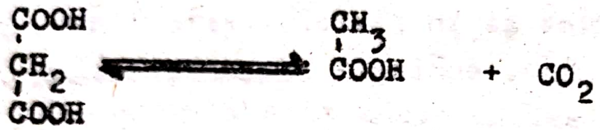


alfa cetoacid

Cel mai bine studiat este decarboxilaza acidului piruvic, sau piruvat decarboxilaza.

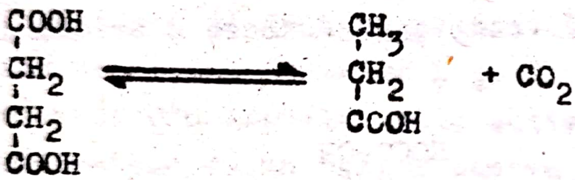
Decarboxilazele acizilor dicarboxilici au ca reprezentanti principali : malonat decàrboxilaza şi succinat decarboxilaza

Malonat decarboxilaza catalizează:



Ac. malonic Ac. acetic

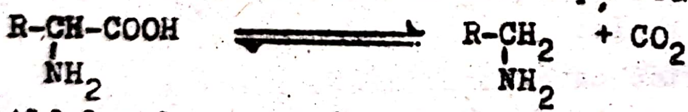
Succinat decarboxilaza catalizează:



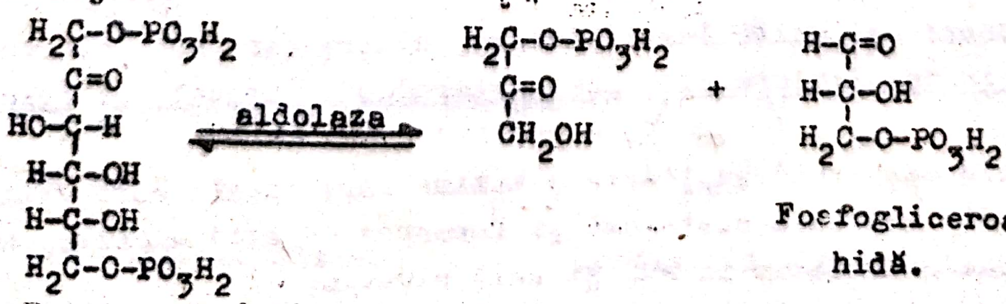
Ac. succinic Ac. propionic

In reacţiile de decarboxilare un rol important revine biotinei.

Decarboxilazele aminoacizilor, catalizează reacţiile de decarboxilare anaerobă a aminoacizilor după reacţia:



<u>Aldolazele sau triozofosfat-liazele</u>, sînt enzime ce catalizează scindarea legăturii C-C din monozaharide fosforilate, cu formarea unei componente care este în mod constant un trioz fosfat şi a altei componente cu o compoziţie variabilă, în funcţie de natura monozaharidului iniţial. Mai importantă este aldolaza care acţionează conform reacţiei:



Fosfogliceroaldehidă.

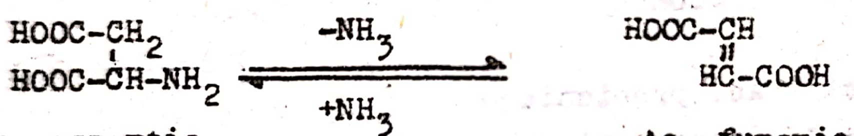
Fructozo 1,6 difosfat Dioxiaceton fosfat

C-O liazele, sînt enzime ce catalizează desfacerea dublei legături C=O. Această desfacere se realizează în prezeţa apei. Cea mai importnată este carbonic anhidraza, care catalizează reacţia de hidratare a CO_2 la H_2CO_3

$$CO_2 + H_2O \rightleftharpoons O{=}C(OH)_2 \rightleftharpoons H^+ + HCO_3$$

Reacţia are loc la un pH de 6,5 -10. Sînt prezente în mucoasa gastrică, în hematii, în pancreas şi în rinichi. Este o zinc proteină, Prin îndepărtarea acestui ion, enzimele sînt inactivate ireversibil.

C-N liazele, catalizează scindarea legăturii C-N. Mai importante sînt: aspartaza şi arginin-liazele. Aspartaza se găseşte în drojdie şi mucegaiuri şi catalizează reacţia de formare a acidului fumaric din acid aspartic:

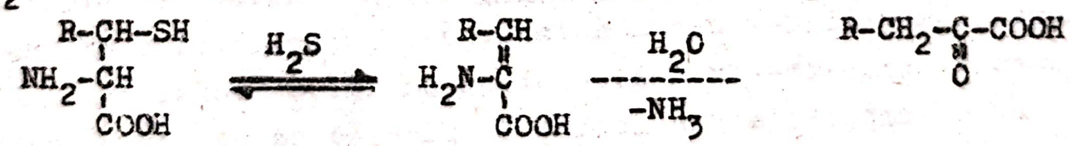


Ac. aspartic Ac. fumaric

Arginin liazele catalizează scindarea acidului L-asginin succinic în L-arginină şi acid fumaric.

C-S liazele, catalizează scindarea legăturii C-S. In funcţie de natura substratului întîlnim:

Desulfhidrazele, enzime care catalizează reacţia de eliberare a H_2S din aminoacizi cu sulf, conform cu reacţia:



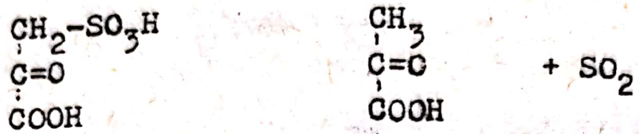
Tioaminoacid Aminoacid nesaturat Cetoacid

Se cunosc mai multe desulfhidraze, dintre care mai importnate sînt: cistein desulfhidrazele, homocisteindesulfidrazele şi desulfinazele.

Cistein desulfhidraza, este o enzimă care catalizează eliminarea de H_2S din molecula cisteinei şi formarea de acid acrilic, care se descompune hidrolitic în NH_3 şi acid piruvic.

Homocistein desulfhidrazele, atacă homocisteina pe care o transformă în acid alfa cetobutiric şi H_2S.

Desulfinazele, catalizează reacţia de eliminare a SO_2 din acid beta sulfinil piruvic, transformîndu-l în acid piruvic.

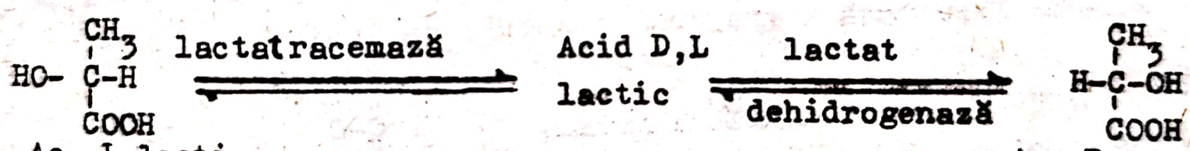


Ac. beta sulfinil piruvic Ac. piruvic

5. Izomerazele

Izomerazele sînt acele enzime care catalizează reacţiile de izomerizare ale substratelor. In funcţie de tipul de izomerie se disting mai multe clase de izomeraze şi anume:

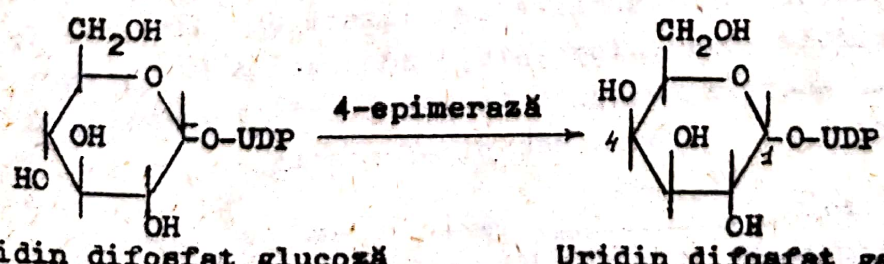
Racemaze şi epimeraze, ambele tipuri de izomeraze, catalizînd interconversiunea formelor L şi D. Racemazele, catalizează formarea de racemici din formele optic active ale unor compuşi. Ele transformă substratele cu un singur centru de asimetrie cum este de exemplu interconversia acidului L-lactic sau acid D-lactic în acid D,L-lactic (acid lactic racemic).



Ac. L-lactic Ac. D-lactic

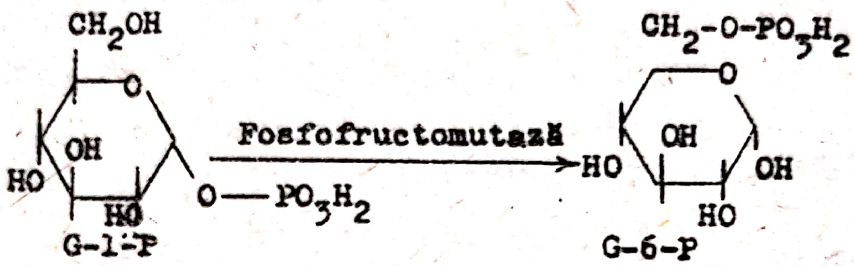
Epimerazele acţionează asupra substraturilor cu mai multe centre de asimetrie. Acest tip de izomerie este foarte frecvent întîlnit în clasa glucidelor şi la aminoacizi.

Pentru ca să aibă loc inversarea, este necesar ca oza să fie activată, fapt ce se realizează prin legarea ei de un nucleotid. Astfel, glucoza poate fi izomerizată în galactoză



Uridin difosfat glucoză Uridin difosfat galactoză

<u>Fosfomutazele</u>, au proprietatea de a transfera acidul fosforic de pe o moleculă organică în altă poziţie a aceleaşi molecule. De exemplu, izomerizarea reversibilă a glucozo-1-fosfatului în glucoză 6-fosfat, este catalizată de fosfoglucomutaza.



<u>Cis-trans izomerazele</u>, sînt izomeraze care participă la interconversia cis-trans a substratelor. De exemplu, acidul fumaric poate fi izomerizat sub acţiunea unei cis-trans izomeraze în acid maleic.

```
HOOC-CH                    CH-COOH
     ||                    ||
     CH-COOH               CH-COOH
  Ac. fumaric           Ac. maleic
```

<u>Oxidoreductazele intramoleculare</u>, catalizează interconversiunea aldehidelor şi cetonelor prin oxidarea unei grupări CHOH cu hidrogenarea simultană a grupării carbonil vecinale:

```
    O
   //
   C-H                                  CH2-OH
   |          fosfotriozo               |
 H-C-OH      ------------->             C=O
   |          izomerază                 |
   CH2-O-PO3H2                          CH2-O-PO3H2
 Fosfoglicero-aldehidă            Fosfodihidroxi-acetonă
```

6. Ligaze

Ligazele sînt enzime care catalizează reacţia de unire a două substrate. Se mai numesc şi sintetaze, deoarece intervin în formarea de legături noi, cum sînt: C-C,S-C,C-O,C-N. Deci ligazele acţionează invers liazelor. In reacţiile catalizate de către ligaze, intervin şi nucleotidele polifosforilate, îndeosebi ATP-ul, care au rolul de a furniza energia necesară formării noii legături, cu scindarea unui rest de aci[illegible]foric sau pirofosforic.

$$X + Y + ATP \xrightarrow{\text{Ligază}} X\text{-}Y + AMP + P\sim P$$

Cele mai importante ligaze sînt carboxilazele şi acil-S-CoA

<u>sintetazele</u>.

Carboxilazele, sînt enzime ce catalizează reacţia de fixare a CO_2 provenit din decarboxilarea cetoacizilor. Carboxilarea acidului piruvic la acid oxalacetic, în care se fixează direct CO_2 pe substrat necesită prezenţa unei enzime ce are drept coenzimă biotina.

$$\text{Biotinenzimă} + CO_2 + ATP \rightleftharpoons \text{Biotin enzimă-} COO^- + ADP + H_3PO_4$$

<u>Acil-CoA sintetazele</u>, sînt enzime ce catalizează reacţii în care intervine coenzima A şi au rolul de a fixa restul acil.

$$R\text{-}COOH + HS\text{-}CoA + ATP \rightleftharpoons R\text{-}CO \sim SCoA + AMP + PP$$

<u>Hidratazele</u>, catalizează fixarea apei la unele substanţe organice ce conţin duble legături C=C cu formarea unei legături C-C. Cele mai importante sînt: <u>fumarat hidrataza</u>, <u>crotonazele</u> şi <u>enolazele</u>.

Fumarat hidrataza, catalizează transformarea reversibilă a acidului fumaric în acid L-malic, prin fixarea de apă. Fumaraza este o enzimă extrem de răspîndită în organismele vii şi foarte specifică.

Crotonazle, catalizează fixarea apei la C-C a acilderivaţilor activaţi cu formarea de hidroxi-derivaţi.

$$R\text{-}CH{=}CH\text{-}CO \sim SCoA + H_2O \rightleftharpoons R\text{-}\underset{\displaystyle OH}{CH}\text{-}CH_2\text{-}CO \sim SCoA$$

Enolazele intervin în reacţia de transformare a acidului 2-fosfogliceric în acid 2 fosfoenol-piruvic.

$$\begin{matrix} CH_2\text{-}OH \\ | \\ CH\text{-}O\text{-}PO_3H_2 \\ | \\ COOH \end{matrix} \quad \underset{+H_2O}{\overset{-H_2O}{\rightleftharpoons}} \quad \begin{matrix} CH_2 \\ \| \\ C\text{-}O\text{-}PO_3H_2 \\ | \\ COOH \end{matrix}$$

Ac. 2-fosfogliceric   Ac 2 fosfo-enol-piruvic.

G L U C I D E

Termenul de hidrat de carbon a apărut din observaţia că un grup de compuşi, izolaţi din surse naturale, aveau formule moleculare ce corespundeau formulei generale $C_n(H_2O)_n$.

Astăzi, hidraţii de carbon, sînt definiţi drept compuşi polihidroxilici, mulţi din ei conţinînd şi grupe aldehidice sau cetonice, sau formînd astfel de grupe prin hidroliză.

Hidraţii de C simpli se mai numesc şi glucide sau zaharide, deoarece au gust dulce; se pot împărţi în patru grupe principale:

1. Monozaharide. Acestea nu pot fi hidrolizate în forme mai simple. Au formula generală $C_nH_{2n}O_n$. La rîndul lor se pot împărţi după numărul de atomi de C din moleculă astfel:

- trioze, care apar în organism în cursul proceselor de degradare a hexozelor;
- tetroze;
- pentoze, din acestea cu importanţă biologică deosebită fiind D-riboza care intră în compoziţia acizilor nucleici şi a unor coenzime;
- hexoze; acestea au cea mai semnificativă importanţă biologică;
- heptoze.

2. Dizaharide, cu formula generală $C_n(H_2O)_{n-1}$. Prin hidroliză eliberează două molecule de monozaharide.

3. Oligozaharide, eliberează prin hidroliză 2 -10 monozaharide

4. Polizaharide cu formula generală $(C_6H_{10}O_5)_x$. Aceste prin hidroliză eliberează mai mult de zece molecule de monozaharide.

In molecula unui zahăr întîlnim cel puţin un atom de carbon asimetric, iar prezenţa acestuia face posibilă formarea izomerilor acelui compus.

Compuşii cu aceeaşi compoziţie, dar diferiţi numai prin aşezarea spaţială sînt stereoizomeri. Numărul de izomeri posibili la un compus este dat de numărul de C asimetrici din moleculă, ştiind că pentru un atom de C asimetric există doi izomeri posibili.

Datorită prezenței C asimetric în molecula glucidelor, aceștea vor avea activitate optică.

MONOZAHARIDE

Sînt polialcooli, care au grupare aldehidică sau cetonică în moleculă, numindu-se și aldoze sau cetoze.

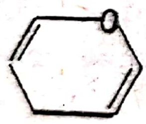
Atomii de C sînt numerotați de la capătul cu gruparea aldehidică sau cetonică. Astfel, glucoza are gruparea $-C\overset{H}{=}O$ la C_1, iar fructoza are gruparea $>C=O$ la C_2.

De asemeni, în molecula acestor două monozaharide, atomii de carbon din poziția 2, 3, 4, 5 ai glucozei și 3, 4 și 5 ai fructozei sînt asimetrici, explicînd astfel numărul mare de izomeri posibili ($2^4 = 16$ izomeri pentru glucoză și $2^3 = 8$ pentru fructoză).

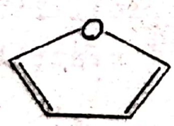
De fapt sînt 8 izomeri distincți ai aldohexozelor, iar ceilalți 8 fiind enantiomeri ai primilor, astfel că, (+) și (-) glucoza reprezintă o pereche de enantiomeri.

Formele D sînt acelea care au importanță biologică și anume dintre aldohexoze D(+)-glucoza, D(+)-manoza, D(+)-galactoza, iar dintre cetohexoze D(-)-fructoza.

Formularea ciclică a monozaharidelor a fost propusă de Colley (1870), iar natura ciclului a fost stabilită de HAWORTH (1926).



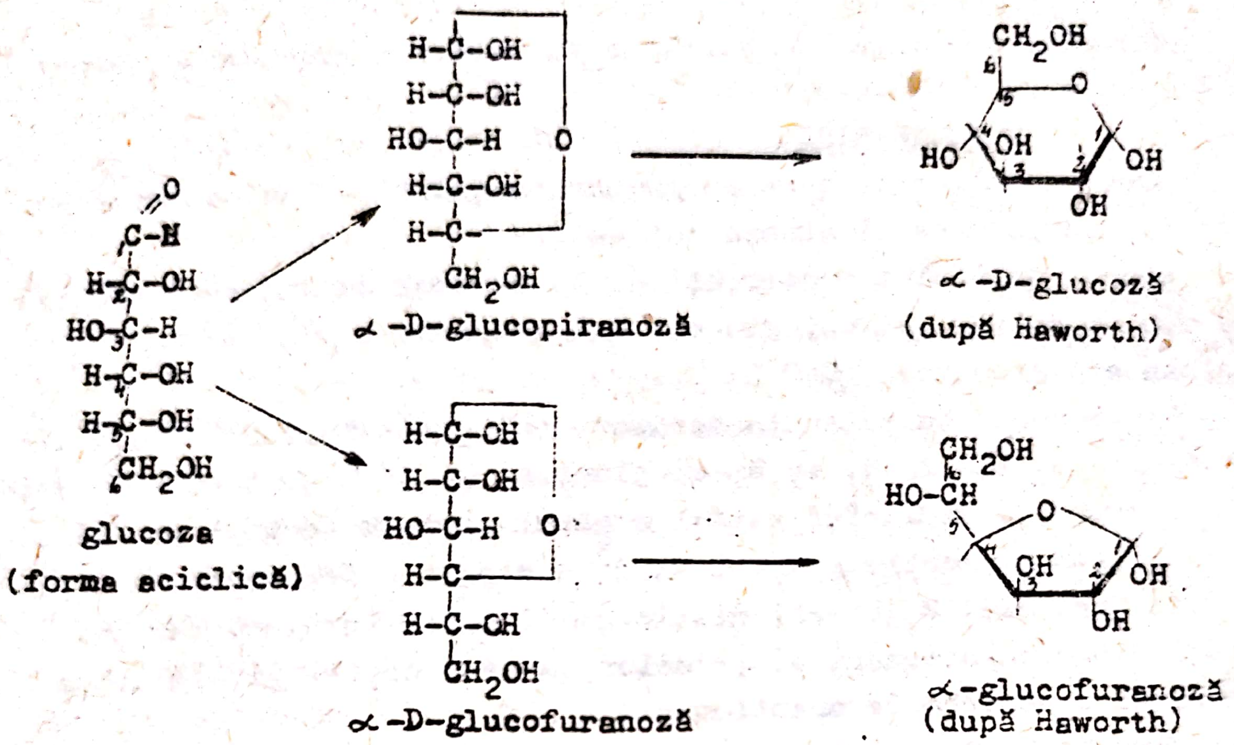
piran



furan

Ciclizarea obișnuită a monozaharidelor este de 6 atomi, formînd ciclul piranozic (de la piran) și cu 5 atomi ciclul furanozic (de la furan), apărînd în felul acesta semiacetali intramoleculari. Prin ciclizare se formează un -OH la atomul de C al grupării funcționale. Acest hidroxil poartă denumirea de -OH semiacetalic sau glicozidic; atomul de C al grupării funcționale devenind astfel asimetric. Stereoizomerii care se deosebesc numai prin configurația acestui nou centru de asimetrie se numesc a n o m e r i. In anomerul notat cu α, -OH provenit din gruparea funcțională este orientat la dreapta, iar în anomerul β orientarea este inversă.

Glucoza se poate găsi sub forma celor doi anomeri (alfa și beta), iar forma ciclică a fructozei este cea a anomerului beta.



Fenomenul mutarotaţiei se explică tocmai prin prezenţa celor doi izomeri optic activi, cu rotaţii specifice diferite, imediat după dizolvare şi care se transformă unul în altul pînă la stabilirea unui echilibru dinamic, la care rotaţia specifică este de $+52,5^{o}$ Faptul că, în soluţie, monozaharidele se găsesc sub formă ciclică şi numai în cantitate mică cu gruparea carbonil liberă (forma lineară sau aciclică), explică dece nu dau unele reacţii specifice grupării funcţionale carbonil.

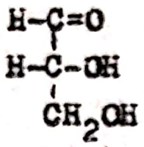
Prorpietăţile fizice ale monozaharidelor

Monozaharidele sînt substanţe cristalizate, de culoare albă, solubile în apă şi insolubile în solvenţi nepolari, au gust dulce. Sînt substanţe optic active.

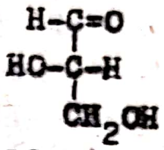
Configutaţia sterică a compuşilor optic activi prezintă un interes biologic deosebit, deoarece organismul viu are tendinţa de a utiliza selectiv numai una din formele optic active.

.Seriile D şi L la monozaharide s-au stabilit în mod convenţional, după structura aldehidei glicerice. Seria D şi L nu se referă în cazul monozaharidelor, la sensul rotirii planului luminii polarizate ci la configuraţia atomului de C cel mai îndepărtat de grupa-

rea carbonil. Pentozele şi hexozele cu configuraţia atomului de C vecin grupării alcoolice primare, identică cu configuraţia atomului de C asimetric al D-gliceroaldehidei fac parte din seria D, iar cele care au configuraţia aceluiaşi atom de C identică cu carbomul asimetric al L-gliceroaldehidei fac parte din seria L.



aldehida D(+)-glicerică

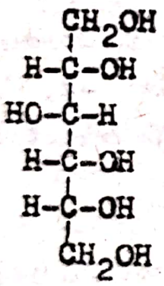


aldehida L(-)-glicerică

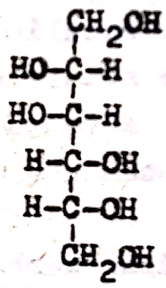
Prorpietăţi chimice

- Reacţia de reducere a monozaharidelor constă în formarea de alcooli polihidroxilici. Astfel de la glucoză se obţine sorbitolul, iar de la manoză se obţine manitolul.

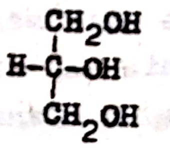
Sînt doi polialcooli importanţi din punct de vedere biologic, care există în stare naturală şi anume glicerolul, component a numeroase lipide şi inozitolul, care este în compoziţia unor lipide ca fosfatidilinozitol



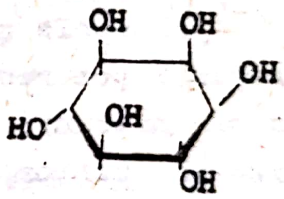
Sorbitol



Manitol



glicerol



mezoinozitol

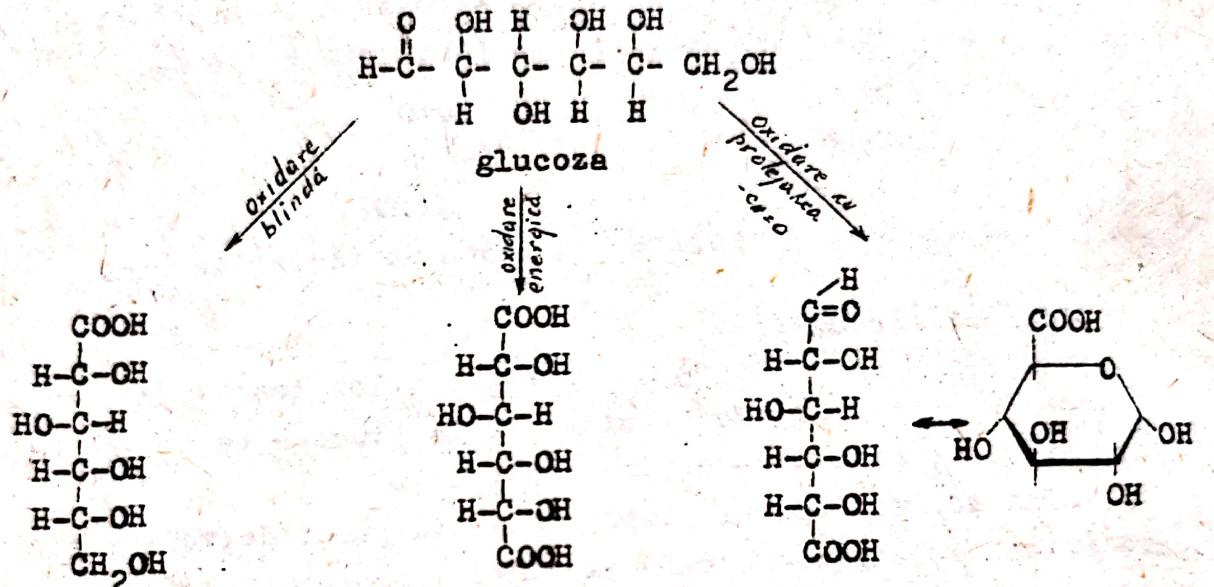
- Oxidarea.

Agenţii oxidanţi mai blînzi (de tipul apei de clor sau de brom) realizează o oxidare numai a grupei aldehidice formînd acizi aldonici (de ex. glucoza dă acidul gluconic).

In prezenţa oxidanţilor mai energici, ca HNO_3 concentrat, se obţin acizi zaharici, deoarece în acest caz este oxidată atît grupa aldehidică cît şi cea de alcool primar.

O oxidare specială, prin protejarea grupării carbonil, cînd se oxidează numai grupa alcoolică primară, se obţin acizi uronici cu o mare importanţă biologică prin rolul pe care îl îndeplinesc în

procesele de detoxifiere în organism. Acizii uronici au rol în procesele metabolice, ei făcînd parte din structura acidului hialuronic, condroitinsulfuric și mucoitinsulfuric.

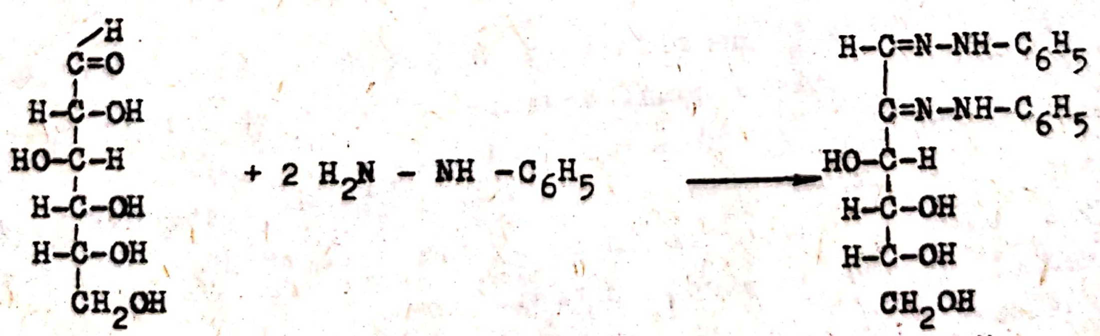


acid D-gluconic — ac.D-glucaric (ac.zaharic) — ac.D-glucuronic (ac.uronic)

Aldozele și cetozele, în mediu alcalin, prin oxidarea grupei carbonil pot reduce la cald sărurile metalelor grele (Ag, Cu) la oxizi inferiori sau chiar la metale- Această proprietate stă la baza mai multor metode de dozare a monozaharidelor.

- <u>Condensarea</u>.

Monozaharidele, datorită grupării carbonil, pot da reacții de formare a oximelor în prezența hidroxilaminei; a fenilhidrazonelor și osazonelor prin încălzire în prezența fenilhidrazinei.



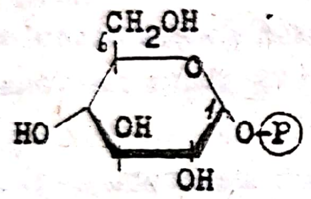
osazonă

Fenilhidrazina şi analogi ca 2,4-dinitrofenilhidrazina sînt adesea utilizate pentru identificarea zaharurilor.

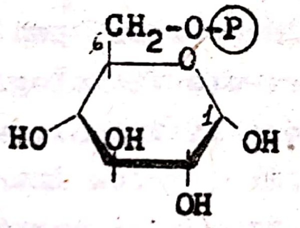
- <u>Reacţiile de eterificare şi esterificare</u> sînt specifice grupării hidroxil. Hidroxilul glicozidic poate da reacţii de eterificare direct cu un alcool inferior, în mediu acid, formînd în felul acesta glicozide. Se pot eterifica şi restul grupărilor -OH dar în condiţii diferite; de ex. pentru metilare se vor folosi derivaţii halogenaţi, care sînt agenţi de metilare mai energici.

Toate grupările -OH a monozaharidelor pot fi esterificate uşor cu anhidrida acetică.

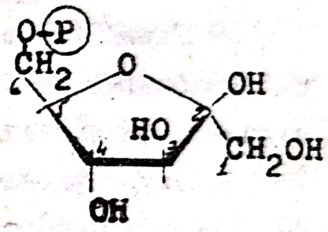
Pentru biochimie, o mare importanţă o au esterii fosforici ai monozaharidelor; de ex.:



α-glucopiranozo-1-fosfat



α-glucopiranozo-6-fosfat



β-fructofuranozo-6-fosfat

<u>Compuşi mai importanţi</u>

- Desoxi-zaharurile sînt derivaţi ai monozaharidelor în care gruparea alcoolică primară este înlocuită cu hidrogen; de ex. de la galactoză, prin înlocuirea grupei -OH primară, se obţine L-fucoza.

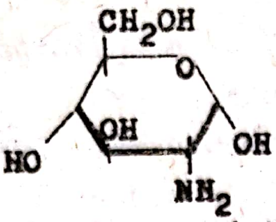
Singurul cu cea mai mare importanţă biologică este desoxi-D-riboza, care este o componentă a acizilor nucleici.

- Aminozaharurile prövin prin înlocuirea unei grupări hidroxil cu o grupare aminică.

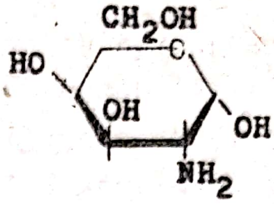
Din punct de vedere biochimic cele mai importante sînt hexozaminele şi anume:

Glucozamina, este un constituent al acidului hialuronic; apoi sub formă legată în substanţe naturale macromoleculare ca glicolipide, poliglucide specifice de grup sanguin.

Galactozamina, un constituent al condroitinei, iar sub formă acetilată la gruparea aminică (acetil galactozamină) este prezentă în glicolipide.



α-glucozamină



α- galactozamină

Manozamina, la rîndul ei, este un constituent important al mucoproteinelor. De asemni unele antibiotice conţin aminozaharuri.

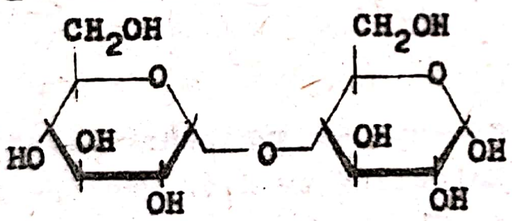
- Acidul sialic. Acest grup de substanţe este format prin condensarea aldolică între acidul piruvic şi N-acetilhexozamine. Grupul acidului sialic se găseşte în mucoproteinele glandei submaxilare şi în mucolipidele din creier.

DIZAHARIDE

Dizaharidele, prin hidroliză, pun în libertate două molecule de monozaharide. Cu importanţă fiziologică deosebită sînt: maltoza, sucroza (zaharoza), lactoza şi trehaloza.

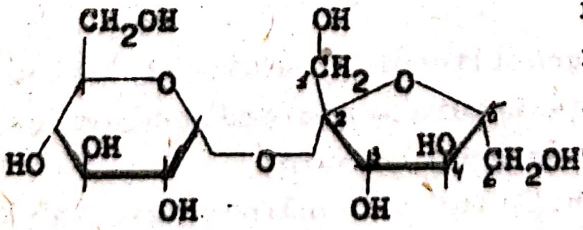
După natura legăturii formate între cele două monozaharide, dizaharidele pot fi reducătoare şi nereducătoare.

- Maltoza este formată din două molecule de α-D-glucoză prin legătură 1,4-α-glucozidică şi prezintă proprietăţi reducătoare avînd hidroxilul glicozidic liber



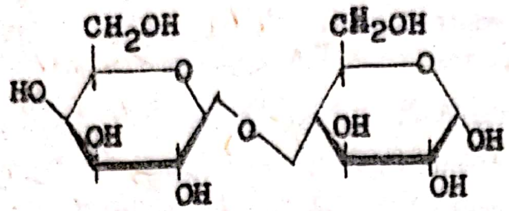
maltoza (forma α)

- Zaharoza, este singura dizaharidă, care nu are grupa carbonil liberă; nu poate da reacţiile caracteristice zaharurilor reducătoare. Hidroliza zaharozei produce un amestec care are proprietatea de a inversa sensul de rotire al planului luminii polarizate, numit zahăr invertit, datorită puterii levogire mari a fructozei. Este formată din α-D-glucoză şi β-D-fructoză prin legătură dicarbonilică.



zaharoza

- Lactoza are proprietăți reducătoare, deoarece ea se obține din β-D-galactoză și α-D-glucoză prin legătură β-glicozidică în pozițiile 1 - 4.



lactoza

- Trehaloza este o dizaharidă nereducătoare deoarece se formează prin legarea a două molecule de D-glucoză prin legătură dicarbonilică.

POLIZAHARIDE

Acestea sînt macromolecule formate dintr-un număr mare de resturi de monozaharide și formează soluții coloidale.

Polizaharidele includ următoarele substanțe mai importante:

- Amidonul. Face parte din glucozani, substanțe care prin hidroliză pun în libertate numai unități de glucoză. Amidonul este un amestec a două componente, una solubilă în apă caldă, numită amiloză și care este în proporție de 15 - 20 % și o componentă solubilă în apă, amilopectina, în proporție de 80 - 85 %.

Amiloza are un grad de polimerizare pînă la 300, cu legături 1 - 4 -α-glicozidice, în timp ce amilopectina are dradul de polimerizare de ordinul miilor, cu ramifieri realizate prin legături 1-6-α-glicozidice.

Amilopectina, cu soluția de iod, dă o colorație violetă.

Prin hidroliză treptată amidonul trece în produși mai simplă, dextrine, apoi maltoză și în final glucoza.

Amidonul natural este insolubil în apă, și dă o colorație albastră cu soluția de iod.

- Glicogenul este polizaharid de origine animală. Structura moleculei se caracterizează printr-o ramificare mare, prin legături 1-6-glicozidice. Glicogenul formează soluții coloidale opalescente, în apă dizolvîndu-se 15 - 21 %, deci mai ușor solubil decît amidonul. Cu soluția de iod dă o colorație roșie.

-Inulina este un polimer al fructozei. Este uşor solubilă în apă caldă. Se utilizează în investigaţiile fiziologice pentru determinarea vitezei de filtrare glomerulară. Cu soluţia de iod nu dă coloraţie.

- Celuloza este constituentul de schelet al plantelor. Nu dă coloraţie cu iodul şi nu este solubilă în solvenţi obişnuiţi.

- Chitina este polizaharidul de structură al nevertebratelor. Structura ei are la bază N-acetilglucozamina legată 1-4-β-glicozidic.

Sînt de asemeni polizaharide asociate ca structură ţesutelor animale, aşa cum este acidul hialuronic şi condroitin sulfatul, care fac parte din mucopolizaharide. Ele se caracterizează prin conţinutul lor în aminozaharuri şi acizi uronici.

METABOLISMUL INTERMEDIAR

Noţiuni generale

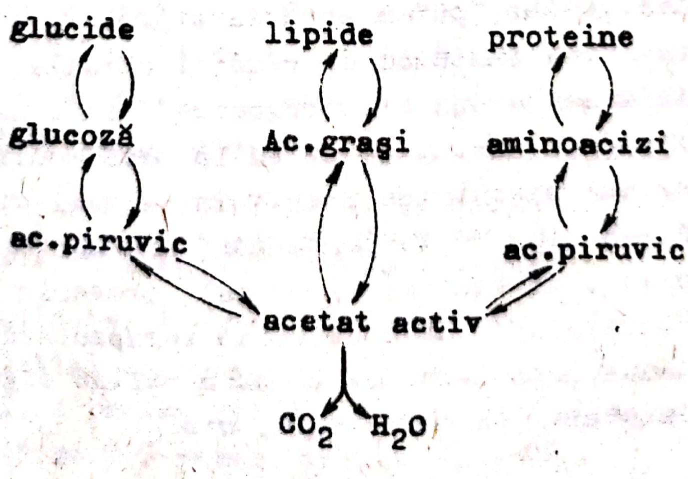
Proprietatea fundamentală a organismului viu constă în a asimila substanţe din mediul extern, de a le transforma în substanţe proprii organismului şi de a elimina unele produse de degradare sau neutilizabile cu scopul de a menţine echilibrul funcţional al acestuia.

Legătura organismului cu mediul înconjurător se face prin substanţe nutritive, care îndeplinesc în organism un rol multiplu:

- reprezintă o sursă de energie potenţială,
- participă la formarea de substanţe structurale organismului, în creştere,
- înlocuiesc pierderile datorită uzurii ţesuturilor,
- procură organismului biocatalizatori,
- aduce organismului substanţe esenţiale pe care organismul nu le poate sintetiza.

In organismul viu, alimentele suferă modificări care se desfăşoară în mai multe etape:

- Scindarea moleculelor complexe (amidon, grăsimi, proteine), la nivelul tractusului digestiv, pînă la molecule mai simple (monozaharide, acizi graşi, aminoacizi), care să poată traversa mucoasa intestinală, procese care au loc fără modificări energetice.
- Degradarea moleculelor simple pînă la o anumită etapă metabolică, respectiv acetatul activ.
- Arderea acestui metabolit pînă la stadiul de CO_2 şi apă.



Energia chimică potenţială conţinută în complexele chimice ale alimentalor este transformată prin aceste etape în alte forme de energie, astfel că, legea conservării materiei şi energiei se aplică şi la organismul viu.

In organism, procesele de transformare îmbracă două aspecte: de degradare (catabolism) şi de sinteză (anabolism).

Catabolismul reprezintă totalitatea proceselor de degradare a catenelor de carbon a glucidelor, lipidelor şi proteinelor, iar anabolismul, cuprinde procesele de sinteză a acestora. De fapt, catabolismul şi anabolismul reprezintă două aspecte ale unui singur proces, condiţionat şi asigurat prin schimbul continuu dintre organism şi mediul extern. Catabolismul şi anabolismul sînt strîns legate între ele şi sînt catalizate de enzime; printr-un termen general se numeşte metabolism intermediar.

Metabolismul intermediar reprezintă,deci, ansamblul proceselor chimice de degradare şi sinteză, care au loc în organismul viu, catalizate de sisteme enzimatice şi asigurate şi condiţionate de schimbul continuu dintre organism şi mediul înconjurător.

Acest metabolism, urmează multe căi comune în scara animală, ele diferenţiindu-se numai prin unele trepte metabolice. Toate acestea sînt în acord cu teoria evoluţiei şi demonstrează valabilitatea concepţiei unităţii proceselor chimice fundamentale din materia vie, ele fiind generale pentru toate formele de viaţă.

Toate manifestările vitale sînt însoţite de procese metabolice.

Cunoscînd succesiunea normală a reacţiilor care caracterizează metabolismul intermediar, putem aprecia starea de boală, care are ca substrat dereglarea lanţului de reacţii normale. Este ştiut că majoritatea maladiilor - aşa zise organice - au o bază anatomică, iar toate modificările anatomice avînd la bază modificări biochimice.

Aceste leziuni biochimice preced în general simptomele clinice.

Cunoscînd din timp unele perturbări din lanţul metabolic şi intervenind pentru a le readuce la normal, prevenim apariţia simptomelor de boală, scutindu-de o conduită terapeutică mai complicată, mai greu de condus, costisitoare şi care obligă organismul la unele restricţii (alimentare, de activitate, etc).

In cunoaşterea etapelor chimice ale fiecărui metabolism s-au folosit metode moderne de investigaţie, care au fost aplicate pe organismul intact, pe fragmente de organe izolate, pe omogenate sau pe formaţiuni subcelulare ca: mitocondrii, nuclei, microzomi, etc. De asemeni sînt posibile studii pe sisteme multienzimatice sau pe enzime izolate.

Primele metode de investigaţie au fost făcute pe organismul întreg, urmărindu-se bilanţul dintre ingesta şi excreta, care nu permite însă precizarea etapelor intermediare ale catabolismului.

Alimentarea animalelor de experienţă cu compuşi bine definiţi cuplaţi cu unele componente chimice pe care organismul nu le poate metaboliza, eliminîndu-se ulterior prin urină sau materii fecale, reprezintă o altă metodă de investigaţie.

O metodă mult folosită, este perfuzia sistemului vascular, a unui organ izolat, ca ficatul şi rinichiul, cu sînge sau soluţii saline, care conţin un precursor metabolic şi analiza chimică a lichidului de perfuzie. In felul acesta s-a putut stabili că ficatul este locul principal de formare a corpilor cetonici şi a ureei, precum şi a conversiunii aminoacizilor în glucoză.

O metodă fundamentală o reprezintă metoda manometrică Warburg, care foloseşte cupe sau broiaje de ţesuturi incubate într-un mediu de suspensie adecvat ce conţine un metabilit determinat şi a cărui transformare se poate aprecia, fie prin dozarea compuşilor din mediu de suspensie, fie prin consumul de oxigen de către ţesuturi, putînd astfel aprecia intensitatea proceselor de oxidare biologică. Metoda manometrică a fost folosită pentru elucidarea reacţiilor din ciclul acizilor tri- şi dicarboxilici. Astfel, intensitatea respiraţiei exprimată prin cîtul respirator

$$Q_{O_2} = \frac{\text{microlitri de } O_2 \text{ utilizaţi}}{\text{miligrame ţesut uscat x 60'}}$$

a unor ţesuturi animale, incubate la 37°C, într-un mediu de suspensie salin, care conţine ca substrat respirator, glucoza, este de 30 pentru retină, 13 pentru ficat, 12 pentru creier, 7 pentru muşchiul diafragmatic şi 0,5 pentru ţesutul adipos.

Metoda utilizării compuşilor marcaţi este folosită pentru marcarea unui metabolit determinat, care poate fi uşor detectat şi măsurat. Ea se aplică pentru măsurarea vitezei unui proces metabolic, pentru a vedea dacă acesta reprezintă calea majoră într-un organism dat sau, pentru a confirma dacă un proces matabolic studiat in vitro, cu enzime izolate, este la fel şi in vivo. Cu această metodă s-a putut demonstra că atomii de carbon ai acidului acetic sînt precursorii metabolici ai colesterolului, acizilor graşi superiori, a substanţelor din ciclul Krebs.

Studiul unor secvenţe metabolice se poate face, folosind sisteme acelulare, adică preparate tisulare lipsite de structura celulei intacte, din care s-au izolat enzimele care catalizează acele secvenţe.

Prin folosirea inhibitorilor enzimatici specifici sau prin eliminarea acestora, prin eliminarea sau inactivarea coenzimelor specifice, intermediarii metabolici interesaţi se acumulează şi pot fi dozaţi.

In sfîrşit, metoda spectrofotometrică foloseşte spectrele de absorbţie în ultraviolet sau infraroşu, la o anumită lungime de undă şi modificarea maximelor de absorbţie în cursul unor reacţii chimice. Această metodă permite aprecierea activităţii unor enzime, studiul activatorilor şi inhibitorilor enzimatici etc.

METABOLISMUL GLUCIDELOR

Metabolismul glucidelor constituie totalitatea transformărilor glucidelor în organismul viu: digestie, absorbţie, anabolismul şi catabolismul glucidelor.

Digestia şi absorbţia glucidelor.

Glucidele reprezintă 60 ÷ 70 % din aportul alimentar (300 - 500 g pe zi) fiind principalul furnizor de energie. Dintre glucidele alimentare, amidonul este folosit în cea mai mare măsură (250 - 300 g), apoi zaharoza (30 g), lactoza (10 g), fructoza (5-10 g), poliozide vegetale (pectinele) şi glicogenul. Zilnic se mai ingeră aproximativ 20 - 50 g celuloză, poliozid absolut necesar pentru asigurarea unui peristaltism intestinal normal.

Pentru ca glucidele să poată fi utilizate de celulele organismului ca element plastic sau energetic, trebuie să se transforme în monozaharide. Pentru aceasta atît polizaharidele cît şi dizaharidele sufăr acţiunea enzimelor digestive specifice.

In cavitatea bucală, amilaza salivară, desface hidrolitic amidonul fiert, scindînd punţile 1-4-glucozidice intramoleculare ale catenelor lineare, la întîmplare, avînd ca rezultat formarea de dextrine lineare şi cu structură ramificată şi greutate moleculară mică. Printr-o acţiunea mai lentă, dextrinele lineare sînt scindate în maltoză, iar maltaza salivară hidrolizează maltoza în două molecule de glucoză.

Activitatea amilazei salivare este optimă la pH-ul de 6,8 şi este activată de ionii de clor. Ea îşi continuă activitatea şi la nivelul stomacului, datorită faptului că pentru un timp, saliva şi alimentele pot tampona aciditatea sucului gastric la care se adaugă şi pătrunderea lentă a acestuia în interiorul bolului alimentar. Sucul gastric nu conţine enzime cu acţiune asupra glucidelor.

La nivelul intestinului, glucidele suferă acţiunea mai multor enzime, secretate atît de pancreas cît şi de intestin, cu scopul finalizării procesului de transformare a tuturor formelor de polizaharide în monozaharide.

Amilaza pancreatică, continuă acţiunea asupra amidonului ne-

transformat în cavitatea bucală, aceasta hidrolizînd şi amidonul fiert. Aici are loc hidroliza completă a amidonului. O enzimă debranşantă, oligo-(1-6)-glucozidaza intestinală, hidrolizează punţile glucozidice 1-6 sau transferă catena de la nivelul carbonului 6 la carbonul 4 formînd dextrine lineare care pot fi hidrolizate de amilază. Matoza este scindată hidrolitic de maltază intestinală în cele două molecule de glucoză. Lactoza, sub acţiunea lactazei (β galactosidază) este transformată în glucoză şi galactoză. Zaharoza suferă acţiunea a două enzime: α-glucozidaza intestinală, secretată de mucoasa intestinală, cu acţiune predominantă şi, β-fructozidaza intestinală secretată de flora microbiană. Zaharoza este scindată în două molecule: glucoză şi fructoză.

Poliozidele vegetale, nehidrolizabile -celuloza-, sînt indispensabile organismului, pentru asigurarea unui peristaltism intestinal normal şi pentru furnizarea de compuşi glucidici florei microbiene împiedicînd exacerbarea acţiunii florei de putrefacţie.

Monozaharidele sînt absorbite de către mucoasa intestinală, printr-un proces activ, care necesită un consum de energie realizat printr-un proces de fosforilare necesar formării esterilor hexozofosforici. In timpul absorbţiei, fosforul anorganic scade în mucoasa intestinală crescînd în schimb cel organic; la fel scade cantitatea de glucoză liberă. Inhibitorii respiraţiei celulare, blochează absorbţia intestinală a monozaharidelor. Viteza de absorbţie a monozaharidelor depinde de viteza cu care se formează esterii fosforici. La o viteză de absorbţie a glucozei, luată drept 100, galactoza are viteza de absorbţie 110, fructoza 43, manoza 19, xiloza 15, arabinoza 9 şi ramnoza 4.

Fosfaţii joacă rol de cărăuş în procesul absorbţiei. La nivelul vilozităţilor intestinale, are loc formarea esterilor hexozomonofosforici, iar după ce străbat mucoasa intestinală, acidul fosforic este pus în libertate sub acţiunea unei fosfataze, putînd fi folosit la un nou proces de esterificare.

Procesul de fosforilare este stimulat de prezenţa vitaminelor B şi C, a metioninei şi de către hormonii corticosuprarenalieni.

După absorbţie monozaharidele iau calea venei porte, ajungînd

la ficat unde sînt transformate în glicogen, sau degradate. In timpul digestiei în special, cantitatea de glucoză este mult mai mare în vena portă decît în restul vaselor sanguine.

Rolul glucidelor în organism.

In organism, glucidele îndeplinesc multiple funcţiuni, asigurînd integritatea şi funcţionalitatea celulelor:

- Sursă directă de energie pentru toate celulele organismului. Celulele creierului, organul cel mai desvoltat şi diferenţiat, sînt strict dependente energetic de glucoză. Eritrocitele, folosesc pentru nevoile lor energetice numai glucoza (1 g de glucoză furnizează 4,1 calorii)

- Substanţă de rezervă. Forma de rezervă pentru organism o reprezintă glicogenul din ficat şi muşchi, care este folosit pentru nevoile energetice sau structurale.

- Fucţie de susţinere. ţesutul osos, conjunctiv, cartilagiile au în structura lor elemente glucidice.

- Funcţii specifice. Glucidele formează părţi constitutive ale epiteliilor şi mucoaselor, ale grupelor sanguine, ale unor substanţe cu rol în coagularea sîngelui, imunitate etc.

Glicogenogeneza

Glicogenogeneza reprezintă procesul metabolic prin care organismul îşi asigură o rezervă glucidică sub formă de glicogen, pe seama monozaharidelor.Sinteza glicogenului are loc la nivelul tuturor ţesuturilor şi organelor. Glicogenul hepatic însă constituie rezerva glucidică pentru întreg organismul, spre deosebire de glicogenul din fiecare organ,care reprezintă o rezervă proprie.

Cantitatea de glicogen stocată în ficat, oscilează între 10-12% din greutatea acestui organ, faţă de numai 1 - 3 % cît se găseşte în muşchi. Datorită însă masei musculare, cantitatea de glicogen din organism, de aproximativ 300 g, este repartizată în proporţii egale între cele două ţesuturi. Cu toate acestea muşchiul nu poate constitui o rezervă de glucoză sanguină, deoarece nu conţine glucozo-6-fosfataza, care să elibereze glucoza din glucoză-6-fosfat.

Glicogenogeneza, este un proces endergonic, care are loc pe seama energiei furnizate de ATP-ul format în cursul catabolismului

glucozei. Este însă un proces economic, deoarece sinteza a 50 g de glicogen, necesită energia rezultată din catabolismul a 5,3 g glucoză, deci 1/10 din glucidele alimentare consumate furnizează energia necesară acestui proces endergonic de sinteză a glicogenului din glucoză.

Sinteza glicogenului, în sensul strict biochimic, reprezintă procesul de polimerizare a glucozei sau mai precis de amplificare a gradului de polimerizare a unor polimeri preexistenţi ai glucozei, deoarece independent de sistemul enzimatic, sinteza glicogenului necesită prezenţa unui precursor. De asemeni, este necesar ca monozaharidele absorbite să sufere în prealabil un proces de conversie în glucoză şi anume în glucozo-1-fosfat, compus cheie în procesul de sinteză a glicogenului. Viteza de transformare a monozaharidelor în glucoză este diferită, fructoza transformîndu-se cel mai repede, ultima fiind galactoza, care este metabolizată numai de ficat.

Secvenţele de reacţii care duc la formarea glicogenului, diferă pentru fiecare monozaharid, după cum pentru fiecare în parte există una sau mai multe căi de conversie.

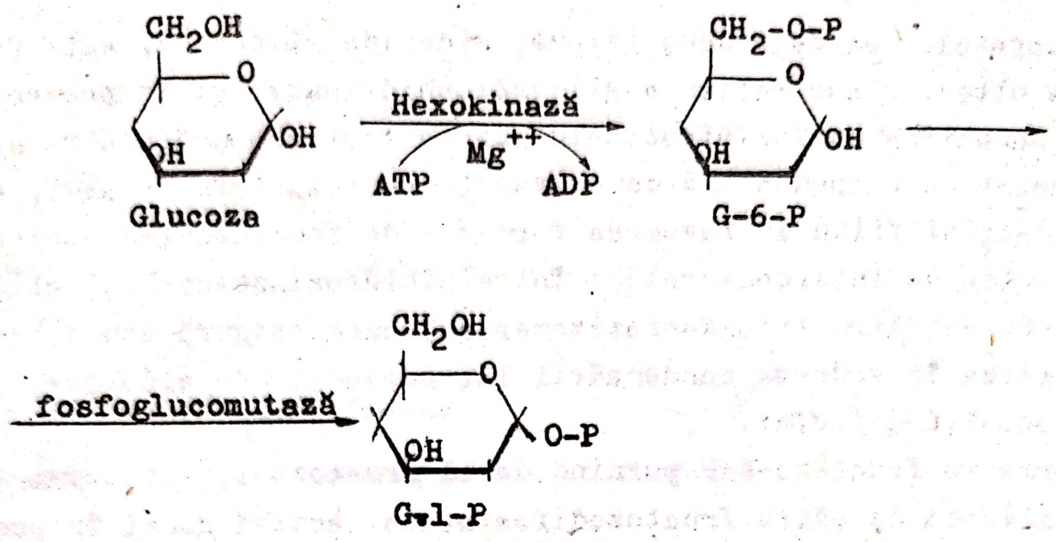
<u>Conversia monozaharidelor în glucozo-1P</u>

- G l u c o z a are cele mai puţine etape de transformare în glucoză v.1 -P. Sub acţiunea unei hexokinaze nespecifice şi în prezenţa de ATP ca donator de radical fosfat şi a ionilor de Mg^{++} se formează glucoză-6-P. Florura de Na inhibă activitatea acestei enzime, datorită faptului că formează cu ionul de Mg, florura de Na şi Mg. De aceea atunci cînd se recoltează sînge pentru dozarea glucozei se foloseşte florura de Na ca anticoagulant şi antiglicolitic.

Reacţia este reversibilă, însă echilibrul este în favoarea formei fosforilate. Gucozo-6-P nu poate trece prin membrana celulară şi ca urmare suferă acţiunea enzimelor din celula hepatică, respectiv a glucomutazei a cărei coenzimă este glucozo-1,6-difosfatul.

Radicalul fosforil de la nivelul carbonului 6 a coenzimei, migrează în poziţia 1 a glucozo-6-P. Se formează astfel glucozo-1-P şi se regenerează coenzima.

O altă cale de transformare a glucozei în glucozo-6-P are loc sub acţiunea glucokinazei, enzimă care acţionează specific asupra



glucozei; enzima este stimulată de insulină şi inhibată de hormonul diabetogen. Glucokinaza în prezenţă de ATP catalizează reacţia de transformare a glucozei în glucozo-6-P care apoi izomerizează în glucozo-1-P.

– F r u c t o z a, prezintă cele mai multe secvenţe de reacţii pentru a se transforma în glucozo-1-P. Conversia la nivelul ficatului are loc mult mai repede (de 20 - 30 de ori) ca în restul ţesuturilor.

Hexokinaza nespecifică, transformă fructoza în fructozo-6-P în prezenţa ATP şi a Mg^{++}, apoi sub acţiunea fosfohexozizomerazei se transformă în glucozo-6-P. Ulterior, fosfoglucomutaza transformă glucozo-6-P în glucozo-1-P. Fructozo-6-P se găseşte în echilibru cu glucozo-6-P, mersul reacţiei fiind însă dirijat mai mult către catabolismul fructozo-6-fosfatului.

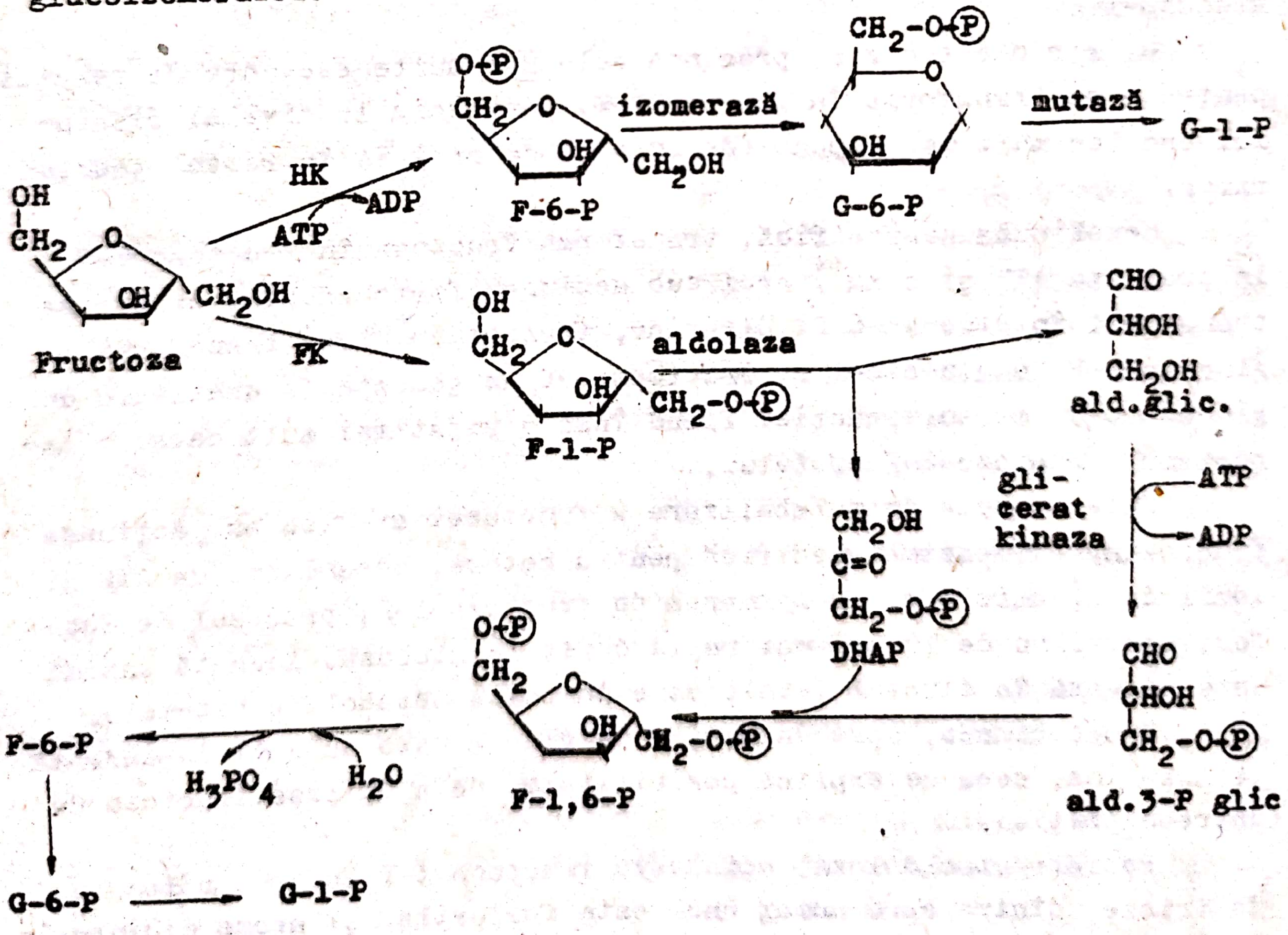
Calea majoră de metabolizare a fructozei are loc sub acţiunea fructokinazei, enzimă specifică pentru cetoze, dependentă de ATP şi ionii de K^+, care duce la formarea de fructozo-1-P; procesul de fosforilare fiind de 10 ori mai rapid decît la glucoză. Această enzimă este absentă în ficatul fetal, care nu poate metaboliza cetozele.

Fructokinaza, spre deosebire de glucokinază nu este dependentă de insulină, ceea ce explică posibilitatea de a utiliza fructoza de către diabetici.

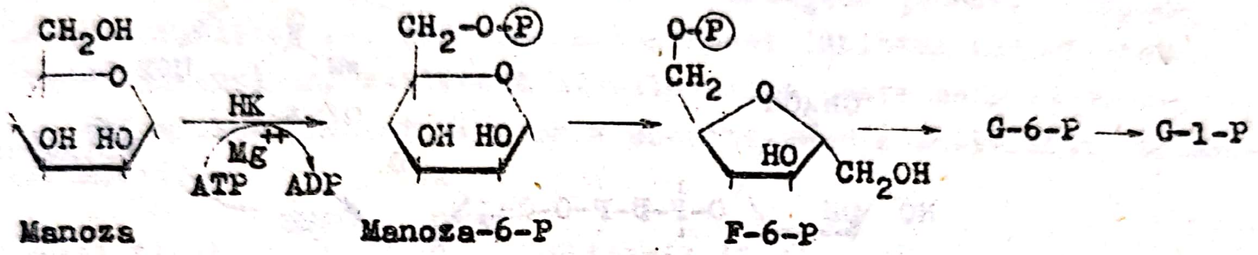
Fosfofructoaldolaza, scindează fructozo-1-P în două molecule de trioze, dintre care numai unul este fosforilat şi anume dihidroxi-

acetonfosfatul. Cea de a doua trioză, aldehida glicerică, este fosforilată ulterior sub acţiunea gliceraldehidkinazei şi în prezenţă de ATP. Denumirea de fosfofructoaldolază a fost propusă pentru aldolaza hepatică responsabilă de clivajul fructozo-1-fosfatului, echilibrul reacţiei fiind în favoarea formării de fructozo-1-P. Există posibilitatea de interconversiune între dihidroxiaceton-P şi glicer-aldehid -P, de către triozfosfatizomeraza, care asigură echilibrul între acestea în vederea condensării lor sub acţiunea aldolazei în fructozo-1,6-difosfat.

Formarea fructozo-6-P pornind de la fructozo-1,6-difosfat este catalizată de către fructozodifosfatază, activă numai în prezenţa de metale bivalente şi care elimină un radical fosfat sub formă de fosfat anorganic. Fosfoglucoizomeraza transformă fructozo-6-P în glucozo-6-P, care apoi izomerizează la glucozo-1-P sub acţiunea glucoizomerazei.



- M a n o z a, este fosforilată într-o primă etapă de către hexokinaza nespecifică la manozo-6-P, care ulterior printr-o succesiune de reacţii de izomerizare duce la fructozo-6-P şi respectiv la glucozo-6-P şi apoi glucozo-1-P.

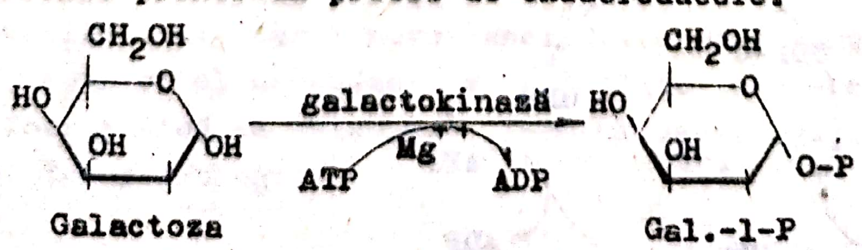


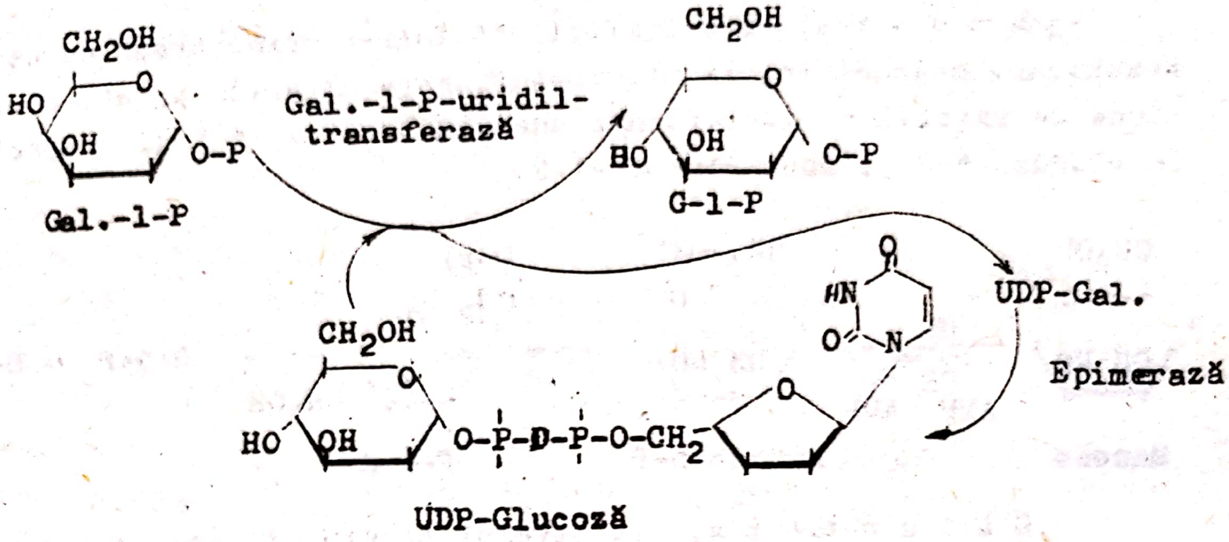
- G a l a c t o z a, la nivelul ţesutului hepatic este transformată în glucoză prin intermediul UDP-galactozei.

Intr-o primă etapă are loc fosforilarea la carbonul 1 al galactozei, contrar celorlalte oze, sub acţiunea unei galactokinaze şi în prezenţă de ATP şi Mg^{++}. Enzima nu are o strictă specificitate, deoarece poate fosforila nu numai galactoza dar şi compuşi care au suferit o modificare la C_2 (2-desoxigalactoza, galactozamina) fiind inactivă faţă de compuşii care diferă de galactoză prin modificări la carbonul 3, 5 sau 6 şi faţă de glucoză.

A doua etapă constă în încorporarea galactozo-1-P în UDP-galactoză, printr-o reacţie catalizată de către galactozo-1-P uridiltransferaza, care efectuiază transferul radicalului uridil de la UDP-glucoză pe galactozo-1-P. Această transferază este strict specifică pentru uridinnucleotide, singurele acceptoare de uridil fiind glucozo-1-P şi galactozo-1-P.

In ultima etapă, UDP-galactoza este transformată în UDP-glucoză sub acţiunea unei epimeraze. In cursul acestei reacţii are loc o inversiune a configuraţiei de la carbonul 4 al hexozei. Epimeraza hepatică este dependentă de NAD, ceea ce presupune că acest mecanism se realizează printr-un proces de oxidoreducere.



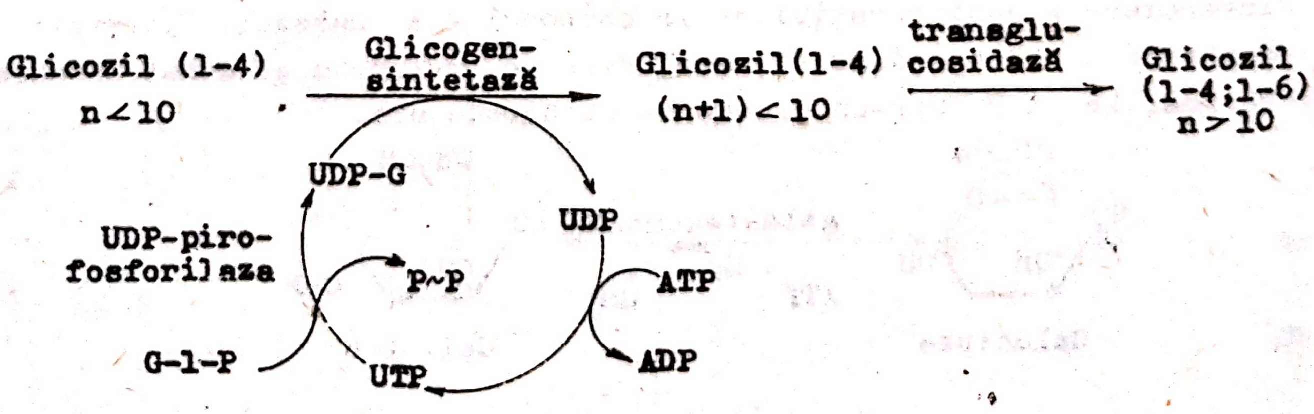


Biosinteza glicogenului din glucozo-1-P

Glucozo-1-P rezultat prin transformarea monozaharidelor, suferă într-o primă etapă acţiunea unei UDP-pirofosforilaze în prezenţa UDP, ducînd la formarea de UDP-glucoză cu eliberare de pirofosfat

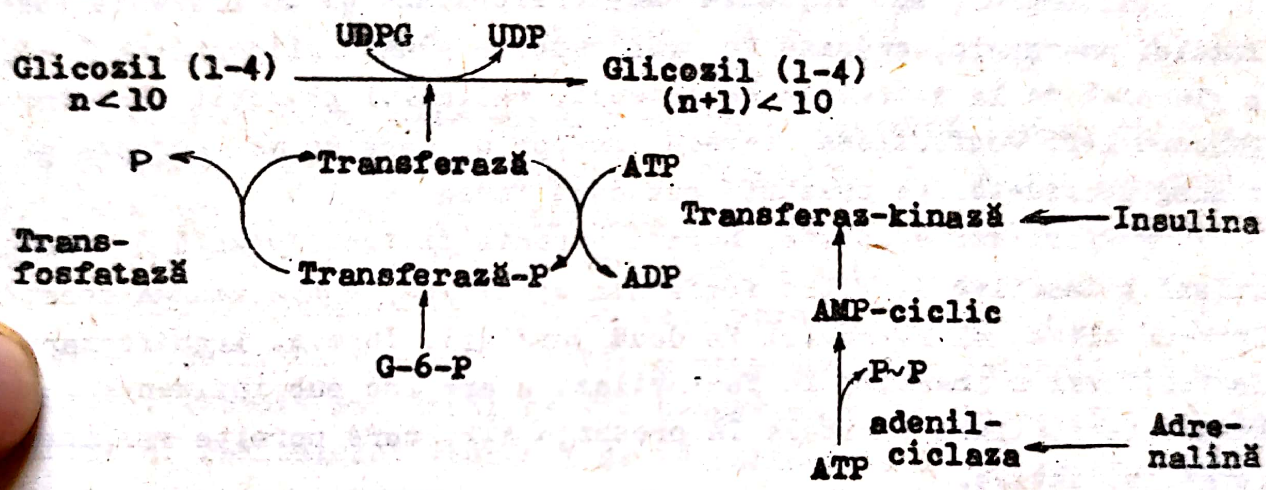
Printr-o reacţie de transglucozidare în prezenţa unei transferaze (UDPG-transfosforilaza sau glicogen sintetaza), radicalul glucozil din molecula de UDP-glucoză este transferat pe un primer de glicogen cu care radicalii glicozil sînt uniţi prin punţi 1 - 4. Cînd catena poliozidică depăşeşte un număr de 10 molecule de glucoză, are loc procesul de ramificare, realizat prin transglucozidare.

Enzima de ramificare (Enzima Q) transferă un radical glucozil sau un fragment ce conţine mai mulţi radicali, de la extremitatea catenei lineare, la nivelul C_6 a unui radical glicozil din polimerul preexistent, pentru ca prin stabilirea unei legături 1-6 ozidice să se realizeze ramificarea.



Reacţia transferazei, poate fi inactivată prin fixarea unui radical fosforil, prin formarea unei transferaze-fosfat (Tr-P) sub acţiunea unei transferazkinaze (Tr), prima fiind dependentă de G-6-P

AMP-ul ciclic intervine ca un activator al transferazkinazei, asigurînd transformarea transferazei în fosfotransferază (Tr-P) inactivă şi care încetineşte procesul de glicogenogeneză. Insulina influenţează direct asupra transferazkinazei inhibînd activitatea acesteia. Adrenalina, activează adenilciclaza, care asigură formarea de AMP ciclic, intervenind prin aceasta asupra activităţii transferazkinazei.



Sinteza glicogenului la nivelul altor ţesuturi îmbracă unele particularităţi. Astfel, muşchiul scheletic are capacitatea de a sintetiza glicogenul, cel de rezervă, conferindu-i posibilitatea de a efectua un travaliu, cînd aportul de glucoză este insuficient.

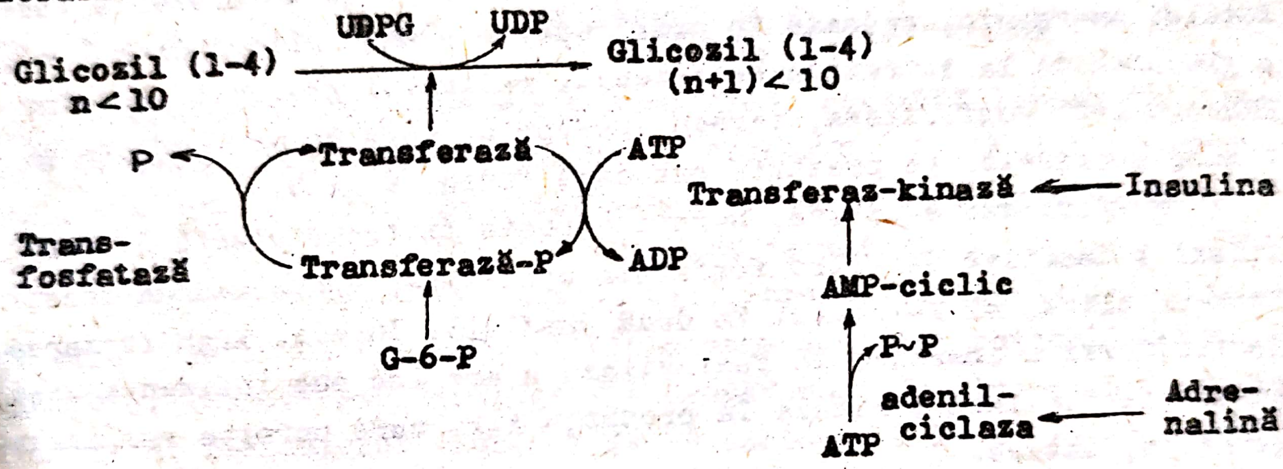
Muşchiul cardiac, conţine o cantitate relativ mare de glicogen, ca urmare, inima nu prezintă modificări funcţionale în stările de hipoglicemie de scurtă durată.

Sistemul nervos central conţine în schimb, cantităţi foarte mici de glicogen, care sînt insuficiente, deoarece nevoile energetice sînt asigurate numai de glucoză. Rezultă că acest ţesut este strict dependent de variaţiile glucozei din sînge.

Eritrocitul, ale cărui nevoi energetice sînt legate tot numai de glucoză, este şi el dependent de variaţiile glicemiei (avînd şi o rezervă foarte mică de glicogen). Ţesutul osos, conţine glicogen înmagazinat în osteoblaşti.

Reacţia transferazei, poate fi inactivată prin fixarea unui radical fosforil, prin formarea unei transferaze-fosfat (Tr-P) sub acţiunea unei transferazkinaze (Tr), prima fiind dependentă de G-6-P

AMP-ul ciclic intervine ca un activator al transferazkinazei, asigurînd transformarea transferazei în fosfotransferază (Tr-P) inactivă şi care încetineşte procesul de glicogenogeneză. Insulina influenţează direct asupra transferazkinazei inhibînd activitatea acesteia. Adrenalina, activează adenilciclaza, care asigură formarea de AMP ciclic, intervenind prin aceasta asupra activităţii transferazkinazei.



Sinteza glicogenului la nivelul altor ţesuturi îmbracă unele particularităţi. Astfel, muşchiul scheletic are capacitatea de a sintetiza glicogenul, cel de rezervă, conferindu-i posibilitatea de a efectua un travaliu, cînd aportul de glucoză este insuficient.

Muşchiul cardiac, conţine o cantitate relativ mare de glicogen, ca urmare, inima nu prezintă modificări funcţionale în stările de hipoglicemie de scurtă durată.

Sistemul nervos central conţine în schimb, cantităţi foarte mici de glicogen, care sînt insuficiente, deoarece nevoile energetice sînt asigurate numai de glucoză. Rezultă că acest ţesut este strict dependent de variaţiile glucozei din sînge.

Eritrocitul, ale cărui nevoi energetice sînt legate tot numai de glucoză, este şi el dependent de variaţiile glicemiei (avînd şi o rezervă foarte mică de glicogen). Ţesutul osos, conţine glicogen înmagazinat în osteoblaşti.

Glicogenoliza

Glicogenoliza reprezintă ansamblul reacţiilor care transformă forma de rezervă a glucozei - glicogenul - de la nivelul ţesuturilor şi organelor, la glucozo-6-P, compus cheie în metabolismul glucidic, fiind substratul reactiv al glicolizei, şuntului pentozic, acizilor uronici şi al formării glucozei care trece în sîngele circulant. Procesul are loc în celulă şi interesează toate ţesuturile, cu excepţia formării glucozei care este limitată numai la ficat.

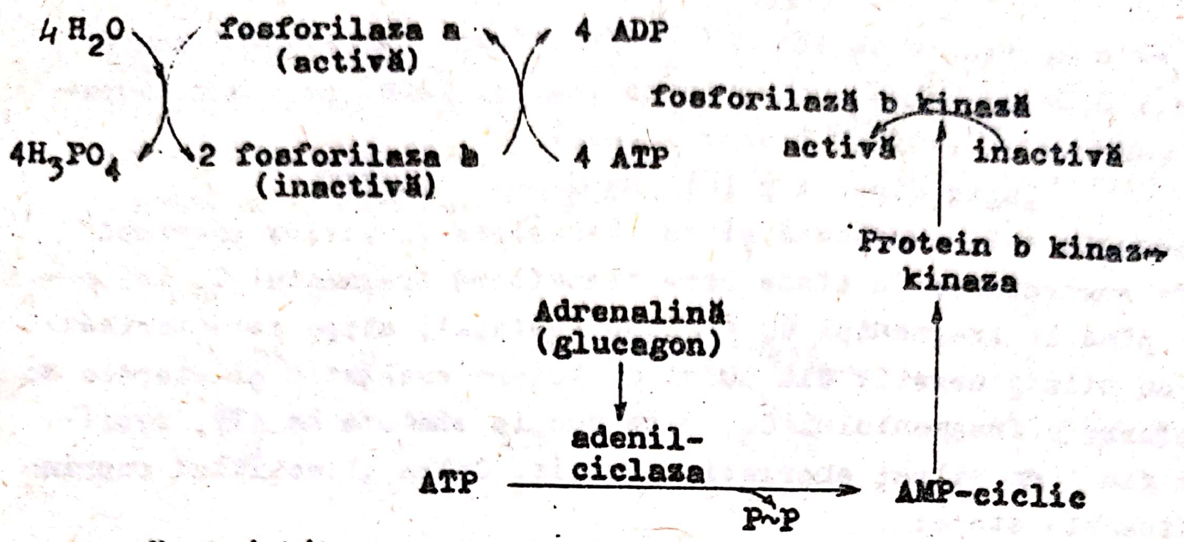
Glicogenul, sub acţiunea unei fosforilaze şi în prezenţa fosfatului anorganic, cedează în urma ruperii punţii glicozidice 1 -4, a glucozei de la extremitatea catenei, radicalul glucozil, formînd glucozo-1-P. Fosforilaza, termen impropriu, care se mai numeşte şi transglucozidază, se prezintă sub două forme: a şi b.

Fosforilaza a,activă, hepatică poate fi transformată în fosforilază b inactivă de către fosfataza specifică, conversiunea constînd într-un clivaj al moleculei în două jumătăţi. Invers, transformarea fosforilazei b inactive în fosforilază a,are loc sub influenţa unei kinaze,fosforilaza b kinaza în prezenţa ATP, care permite resinteza formei a, active.

$$\text{Fosforilaza a} \xrightarrow[4\ H_2O \quad\quad 4\ PO_4H_3]{\text{fosfataza}} \text{2 fosforilază b}$$

$$\text{2 fosforilază b} \xrightarrow[4\ ATP \quad\quad 4\ ADP]{\text{kinază}} \text{fosforilaza a}$$

La rîndul ei,fosforilaza b kinaza, există ea însăşi sub o formă inactivă. Pentru a fi activată,proteinkinaza, denumită şi fosforilaza b kinaz-kinază, catalizează fosforilarea formei b, pentru a o transforma în forma a. In această reacţie, ATP-ul este donatorul de fosfat; activitatea kinazei fiind dependentă de AMP-ul ciclic;adrenalina şi glucagonul influenţînd activitatea adenilat ciclazei răspunzătoare de sinteza AMP ciclic. Spre deosebire de ficat, în muşchi, numai adrenalina influenţează activitatea adenilat ciclazei.



Proteinkinaza, este puţin specifică, activînd lipaza din ţesutul adipos şi fosforilînd caseina şi protamina. La rîndul lor fosforilazele sînt inhibate în activitatea lor de către fluorizină,dar nu de acidul monoiodacetic sau fluorura de sodiu.

Esterul glucozo-1-P este în echilibru cu glicogenul, dar el nu este substratul cel mai reactiv pentru enzimele catabolismului glucidic. Trebuie mai întîi să fie transformat în glucozo-6-P. Trans Transferul radicalului fosforil de la carbonul 1 la C_6 se face sub acţiunea mutazei (glucopiranozo-1,6-fosfomutaza), care necesită prezenţa cisteinei şi a ionilor de Mg^{++}, glucozo-1,6-difosfatul jucînd rol coenzimatic.Glucozo-6-P reprezintă substratul reactiv, el neputînd părăsi sub această formă celula, fiind supus procesului catabolic.Glucozo-6-P se poate forma direct din glucoză sub acţiunea hexokinazei, activată de insulină şi ionii de Mg şi în prezenţa ATP ca donator de radical fosforil.

Ficatul, prin funcţia sa specifică, sub acţiunea unei glucozo-6-fosfataze, transformă glucozo-6-P în glucoză cu eliberare de fosfat anorganic, participînd la reglarea glicemiei.

Glicoliza

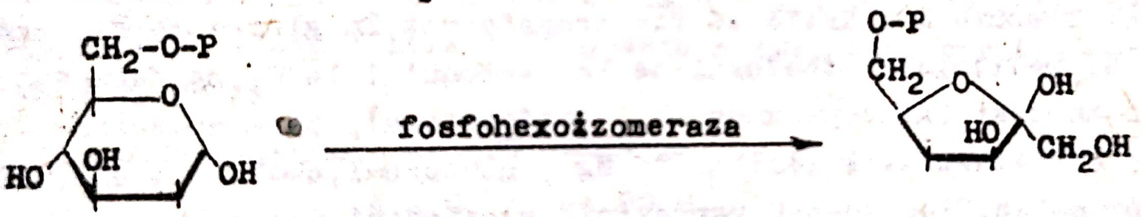
Glicoliza,reprezintă ansamblul reacţiilor enzimatice care asigură degradarea glucozo-6-P pînă la acid piruvic sau pînă la acid lactic, fie prin intermediul fructozo-fosfaţilor (calea directă a lui Embden-Meyerhoff fie prin intermediul pentozo-fosfaţilor (calea colaterală a lui Warburg,Dickens,Lipmann). Intreg procesul glico-

litic, se comportă ca un tot unitar funcţional, necesitînd participarea a două coenzime nucleotidice (NAD şi NADP) şi a unui donator de energie şi radical fosforil (ATP).

Calea directă a lui Embden-Meyerhoff

Această cale cunoscută şi sub denumirea de „calea anaerobă" cuprinde succesiunea de etape care transformă fragmentul C_6 (glucozo-6-P) pînă la fragmentul C_3 (triozo-fosfaţi), etape caracterizate printr-un bilanţ negativ din punct de vedere energetic şi etapele de metabolizare a fragmentului C_3, care duc la sinteza de ATP, realizînd în final un bilanţ energetic pozitiv. Calea glicolitică cuprinde următoarele etape:

1 - Reacţia de izomerizare a glucozo-6-P. În prezenţa fosfohexozizomerazei, ciclul piranic al esterului glucozo-6-fosforic se echilibrează cu un ciclu furanic, prin formarea esterului fructozo-6-fosforic. Echilibrul reacţiei este în favoarea glucozo-6-P (70 %) dar substratul cel mai reactiv fiind fructozo-6-P (30 %) se asigură mersul înainte al reacţiei.

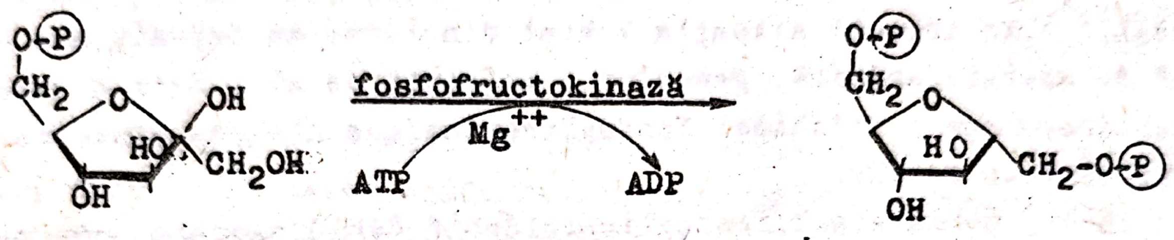


Glucozo-6-P　　　　　　　　　　Fructozo-6-P

2 - Reacţia de formare a fructozo-1,6-difosfatului. Această reacţie necesită prezenţa unei foafohexokinaze (fosfofructokianaza) dependentă de ATP ca donator de radical fosforil, care realizează o a doua fosforilare la nivelul funcţiei alcoolice primare apărute prin izomerizarea formei glucopiranice în forma fructofuranică. Puntea oxidică dintre carbonul 2 - 5 a fructozo-6-P este stabilizată prin această nouă esterificare. Acest ester este simetric în raport cu un plan ce trece între C_3 şi C_4, ceea ce explică evoluţia sa ulterioară. Prin pierderea radicalului fosforil, molecula de ATP se transformă în ADP.

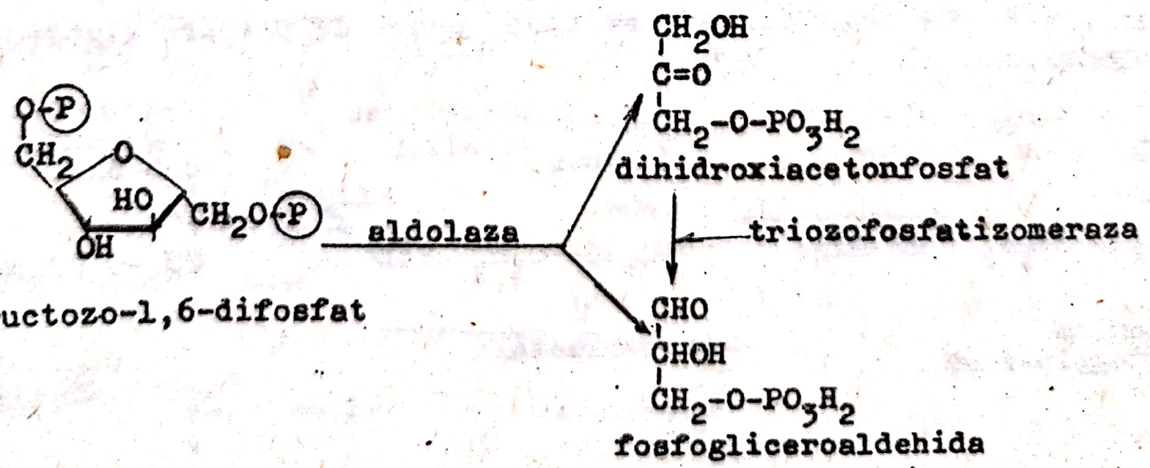
Această treaptă metabolică, reclamă prezenţa ionului de Mg ca activator enzimatic. De asemeni enzima este activată prin produsul de reacţie (feedback-stimulare), AMP şi 3',5'-AMP şi inhibată de

ATP-ul în exces,ca şi de excesul de citrat format în ciclul Krebs. Este enzima cea mai puţin activă din calea glicolitică, limitînd mersul reacţiei. Esterul fructozo-1,6-difosfat reprezintă ultimul compus cu 6 atomi de carbon.



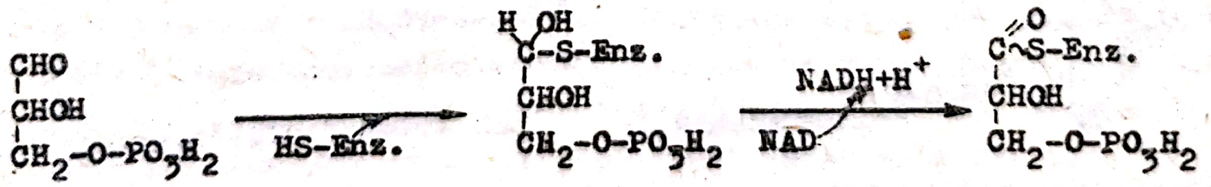
Fructozo-6-P Fructozo-1,6-difosfat

3 - Reacţia de scindare a fructozo-1,6-difosfatului. Aldolaza, enzimă care constitue 10 % din proteinele solubile ale muşchiului, scindează fructozo-1,6-difosfatul în doi izomeri fosforilaţi: fosfogliceraldehida şi dihidroxiaceton-P. Echilibrul reacţiei este în favoarea sintezei de fructozo-1,6-difosfat, dar se realizează cînd 11 % din hexozodifosfaţi sînt transformaţi în triozofosfaţi. Cele două trioze se găsesc ele însile în echilibru, într-un raport de aproape 96,5 % pentru dihidroxiaceton-P faţă de 3,5 % fosfoglicero-aldehidă. Aceasta din urmă reprezintă forma reactivă, datorită căreia echilibrul este rupt, iar dihidroxiaceton-P este tranformat în acest compus reactiv prin acţiunea triozofosfatizomerazei.

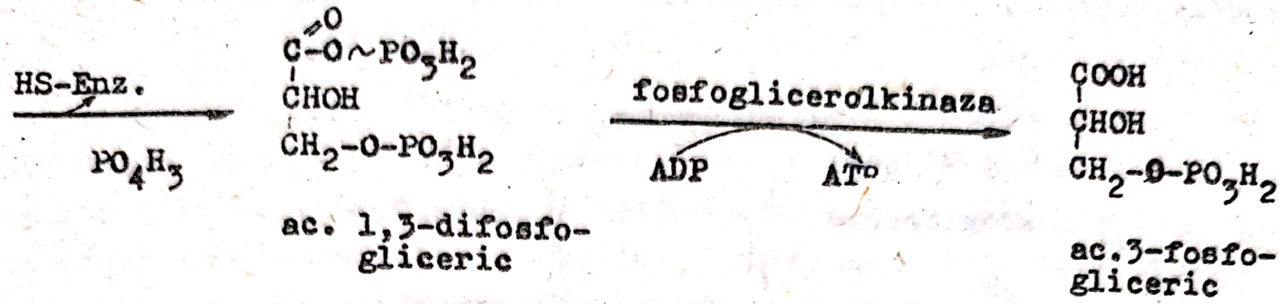


4 - Reacţia de fosforilare oxidativă a fosfogliceraldehidei duce, în final, la acid 3-fosfogliceric. Procesul este legat de un nou tip de fosforilare, aldehida fiind transformată intermediar în acid 1,3-difosfogliceric. Din punct de vedere energetic, această reacţie este stadiul cel mai important al glicolizei. Reacţia simplă fiind intens exergonică, ar pune în libertate sub formă de căldură 16 kcal, dar în această situaţie 7 kcal din total se depozitează sub formă de energie chimică, generînd o moleculă de ATP. Este o reacţie de dehidrogenare a aldehidei fosfoglicerice cuplată cu reducerea NAD şi sinteza de ATP.

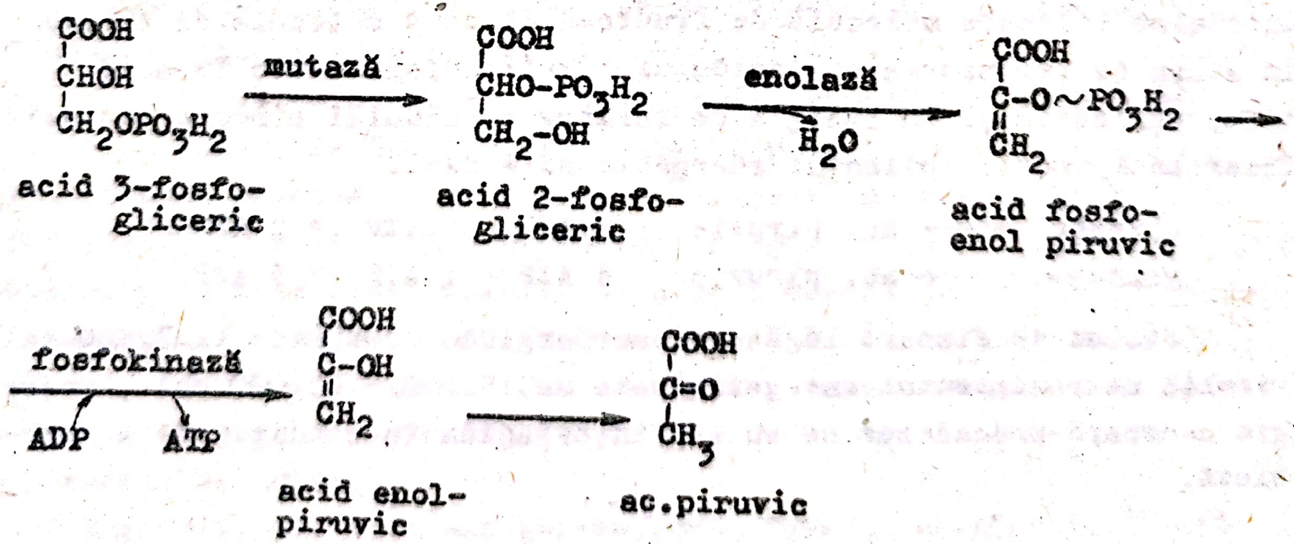
Intr-o primă etapă, fosfogliceraldehid dehidrogenaza, enzima a cărei activitate reclamă prezenţa NAD şi a cărei centru activ comportă o funcţie -SH, intră în reacţie cu substratul, formînd un compus intermediar, tiosemiacetal, cu o legătură săracă în energie. În etapa următoare compusul intermediar este dehidrogenat în prezenţa NAD cu formare de $NADH+H^+$, rezultînd un tioester cu o legătură macroergică. In prezenţa fosfatului anorganic, are loc un proces de fosforilare, cu eliberarea enzimei, formîndu-se acid 1,3-difosfogliceric cu o legătură acilfosfat bogată în energie, care încheie reacţia de dehidrogenare a gliceraldehidei. Acidul 1,3-difosfogliceric, în prezenţa glicerolkinazei, cedează radicalul fosforil, cu legătura macroergică, ADP-ului formînd ATP şi o moleculă de acid 3-fosfogliceric, fiind prima sinteză în catena glicolitică. Cu această etapă, bilanţul energetic al glicolizei se echilibrează sau devine chiar pozitiv, după cum degradarea a avut ca punct de plecare glucoza sau glicogenul.



aldehida fosfoglicerică — Tiosemiacetal — Tioester (acil-S-Enzimă)

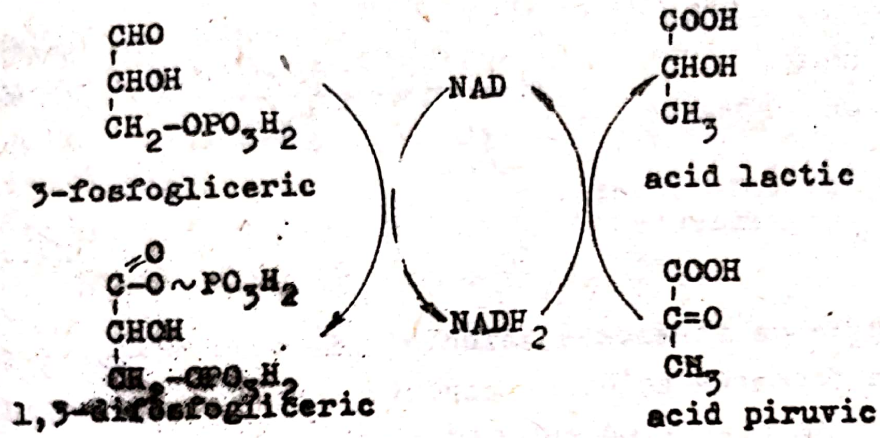


5 - Reacţia de formare a acidului piruvic. Acidul 3-fosfogliceric, duce la formarea acidului piruvic, printr-o succesiune de etape, fiecare din ele fiind sub influenţa unor enzime specifice. Astfel, sub acţiunea unei mutaze, radicalul fosforil este transferat de la C_3 la C_2 a acidului 3-fosfogliceric, ducînd la formarea acidului 2-fosfogliceric. Echilibrul reacţiei se stabileşte cînd 15 % din acidul 3-fosfogliceric este transformat în acid 2-fosfogliceric. Acesta sub influenţa enolazei, pierde o moleculă de apă, ceea ce are ca efect transformarea legăturii ester într-o legătură macroergică, cu formarea acidului 2-fosfoenolpiruvic, compus bogat în energie. Această energie va fi transferată împreună cu radicalul fosforil, sintetizîndu-se o nouă moleculă ATP din ADP în prezenţa piruvatkinazei şi ducînd la formarea de acid enolpiruvic, care spontan se transformă în acid piruvic.



6 - Reacţia de reducere a acidului piruvic. Acidul piruvic format va fi redus în acid lactic, în prezenţa lacticodehidrogenazei

şi a NADH sintetizat în reacţia de fosforilare oxidativă. Această reacţie cuplată, primeşte denumirea de reacţie de oxidoreducere.



Bilanţul energetic al glicolizei.

Acesta poate fi calculat pe baza cantităţii de ATP consumat şi format în catena de degradare a glucozei sau glicogenului, Astfel, pentru a se ajunge la stadiul de fructozo-1,6-difosfat sînt necesare două molecule de ATP cînd se pleacă de la glucoză şi o singură moleculă ATP cînd substratul reactiv este glicogenul. Este ştiut că transformarea glucozei în glucozo-6-P necesită o moleculă de ATP, iar transformarea fructozei-6-P în fructozo-1,6-difosfat reclamă o nouă moleculă de ATP. Pentru transformarea acestui ester în acid piruvic are loc formarea a patru molecule de ATP în timpul metabolizării triozelor (fiecare moleculă de fructoză dă două molecule de trioze) în etapa de transformare a acidului 1,3-difosfogliceric în acid 3-fosfogliceric şi în reacţia de formare a acidului piruvic din adid foesfoenolpiruvic. Bilanţul energetic este deci:

glucoză ——→ ac. piruvic   4 ATP - 2 ATP = 2 ATP
glicogen ——→ ac. piruvic   4 ATP - 1 ATP = 3 ATP

Stiind că fiecare legătură macroergică corespunde la 7.500 cal. rezultă că randamentul energetic este de 15.000 - 22.000 cal., energie necesară proceselor ce au loc în organism în condiţii de anaerobioză.

Metabolismul acidului piruvic

Acidul piruvic, prin căile metabolice multiple pe care le poate urma, ocupă alături de glucozo-6-P o poziţie cheie în metabolismul glucidic. In afară de transformarea lui în acid lactic prin reacţia de oxidoreducere, acidul piruvic mai poate urma două căi metabolice: decarboxilarea oxidativă cu formarea de acetil-CoA şi fixare de CO_2 cu formare de acid oxalacetic, termeni cu care se realizează degradarea aerobă a glucidelor.

Decarboxilarea oxidativă

Decarboxilarea oxidativă a acidului piruvic reprezintă reacţia la care prin participarea unui sistem multienzimatic a patru coenzime (tiamin-pirofosfatul, notat TPP, acid lipoic, HS.CoA, NAD) şi a ionilor de Mg^{++} drept efector, se formează „ fragmentul C_2 activ", acidul acetic activat sau acetil-CoA.

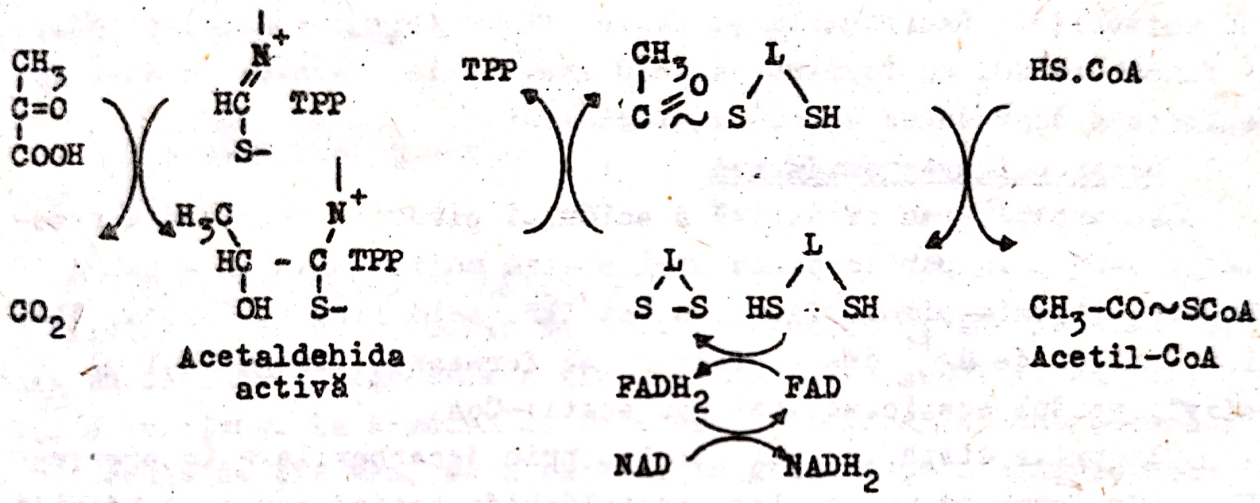
In prima etapă, acidul piruvic prin decarboxilare în prezenţa TPP şi Mg formează un complex, acetaldehida activă sau acetaldehidă-TPP, care ulterior este oxidată în radical acetil în prezenţa acidului lipoic cu regenerarea de TPP. Acidul lipoic este redus în urma acestei reacţii, din forma sa disulfurată, cu formare de acid acetil dihidrolipoic, care posedă o legătură bogată în energie. Această etapă econstă deci într-un proces de oxidoreducere, în care acetaldehida se oxidează iar acidul lipoic se reduce.

Etapa următoare constă în transferul radicalului acetil pe HS.CoA cu formare de acetil-CoA, acidul lipoic fiind eliberat sub formă redusă. Asistăm la un proces de transfer a unui radical de la o funcţie tiol la alta fără pierderea energiei sale de legătură. Acetil-CoA formată este capabilă de a se condensa cu acidul oxalacetic pentru a fi transformată pînă la CO_2 şi H_2O, sau poate urma o altă cale metabolică. Acidul dihidrolipoic, se reoxidează în prezenţa FAD cu formare de acid lipoic şi $FADH_2$. Hidrogenii $FADH_2$ sînt apoi cedaţi NAD-ului.

Enzimele, care lucrează secvenţional într-un complex multienzimatic, (în cazul acidului piruvic) care este denumit piruvat-dehidrogenazei, sînt următoarele: piruvatdehidrogenaza propriu zisă, de-

pendentă de TPP, dihidrolipoiltransacetilaza, dependentă de acidul lipoic şi HS.CoA şi dehidrolipoildehidrogenaza.

Datorită faptului că în procesul decarboxilării participă numai funcţia carboxilică şi cetonică a substratului, ansamblul reacţiilor va putea fi întîlnit şi la decarboxilarea oxidativă a altor cetoacizi (ac.α-cetoglutaric în ciclul Krebs).



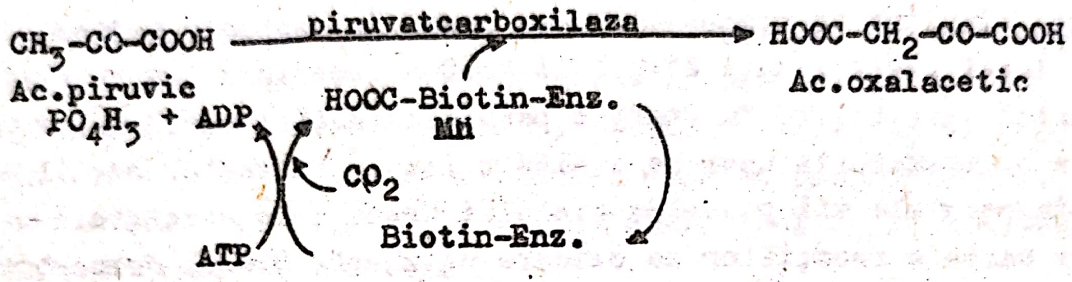
Decarboxilarea oxidativă a acidului piruvic este nefuncţională în stările de hipovitaminoză B_1 produse experimental. Acidul piruvic acumulîndu-se imprimă ţesuturilor (cerebral sau cardiac) o stare toxică, însoţită de simptome specifice care dispar prin administrarea de vitamină B_1. Concentraţia plasmatică a acidului piruvic este de 1 mg % faţă de cîteva sute de grame cît se metabolizează în fiecare zi de către un adult. Acest contrast se datoreşte faptului că organismul posedă un echipament enzimatic considerabil, prezent în toate mitocondriile celulare, ceea ce face ca acumularea de acid piruvic să fie practic imposibilă.

Carboxilarea acidului piruvic

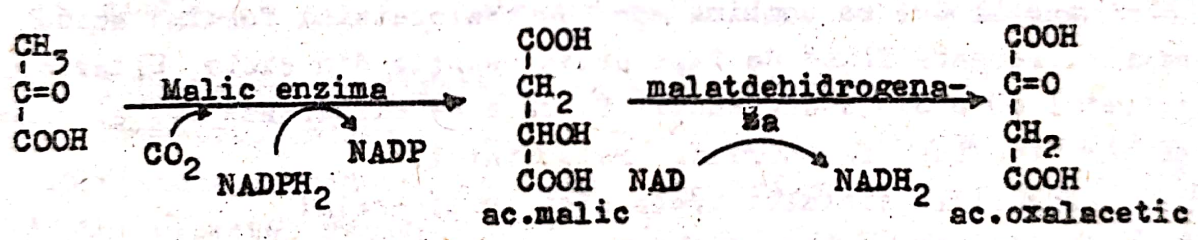
Fixarea CO_2 pe acid piruvic duce la formarea de acid oxalacetic, care se poate realiza printr-o carboxilare directă sau printr-o carboxilare reductivă. Carbonul din CO_2 va fi regăsit în carboxilul adiacent la CH_2

$$CH_3\text{-}CO\text{-}COOH \xrightarrow{CO_2} HOOC\text{-}CH_2\text{-}CO\text{-}COOH$$

Carboxilarea directă, necesită maiîntâi o activare a CO_2 în prezența piruvatcarboxilazei, a cărei centru activ este biotina și care necesită ptezența ATP ca donator de energie. Sistemul enzimatic este prezent în mitocondrii și conține ca efector ionul de Mn^{++} elementul necesar transferului radicalului carboxil.



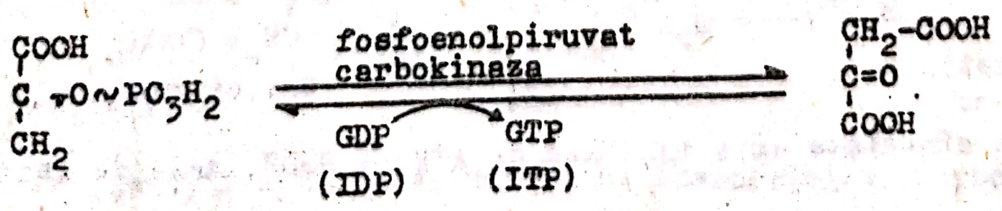
Carboxilarea reductivă, presupune fixarea CO_2 pe acid piruvic prin cuplajul a două reacții, de carboxilare și dehidrohenare în prezența enzimelor malice și a coenzimelor $NADPH_2$ și NAD.



Echilibrul reacției catalizate de enzima malică, care este localizată extramitocondrial, decurge în favoarea decarboxilării acidului malic, contribuind astfel la biosinteza de $NADPH_2$ necesar proceselor de biosinteză reductivă.

<u>Carboxilarea acidului fosfoenolpiruvic</u>

Acidul fosfoenolpiruvic, în prezența fosfoenolpiruvatcarbokinazei duce la formarea acidului oxalacetic în prezența unui nucleotid: inozin-difosfat (IDP), guanozin-difosfat (GDP) sau ADP. Echilibrul reacției este în favoarea decarboxilării acidului oxalacetic stimulată fiind de hormonii glucocorticoizi.



Ciclul acizilor tricarboxilici (Krebs)

Ciclul acizilor tricarboxilici a fost postulat de Krebs în 1937 sub numele de „ ciclul acidului citric".

Glucidele, lipidele şi protidele, sufăr în celulă un proces catabolic ajungînd la compusul cu doi atomi de carbon - radicalul acetil. Acest radical este ataşat la HS.CoA. Legătura dintre acetil şi coenzimă este bogată în energie permiţînd astfel radicalului acetil de a se transporta uşor pe o altă moleculă.Radicalul acetil este oxidat în celulele vii pe calea ciclului Krebs care constituie cea mai mare parte a reacţiilor de oxidare celulară. Ciclul tricarboxilic, esenţial aerob, poate fi confundat cu respiraţia celulară.

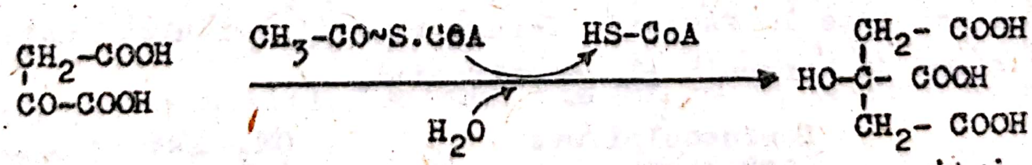
Enzimele care catalizează reacţiile ciclului sînt localizate, în marea lor majoritate, în fracţiunea mitocondrială a celulei, cel mai adesea în matrice.

Acetil-CoA se combină apoi cu oxalacetatul formînd acidul citric, aceasta fiind de fapt prima reacţie din ciclu. Ulterior, citratul dă o serie de reacţii în care se eliberează CO_2 şi $NADH_2$ şi care în final regenerează oxalacatatul.

Reacţiile ciclului Krebs sînt următoarele:

1. Condensarea acetil-CoA cu oxalacetatul. Gruparea cetonică a oxalacetatului reacţionează printr-o condensare aldolică cu acetil-CoA; gruparea activatoare este îndepărtată în cursul acestei reacţii, produsul condensării fiind acidul citric. Are loc formarea unei noi legături C-C între carbonul metilic al acetil-CoA şi carbonul carbonilic al oxalacetatului.

Enzima de condensare este citrat sintetaza,sau acetil-CoA-oxalacetat-transacetilaza,care are un rol reglator în metabolismul acetil-CoA.



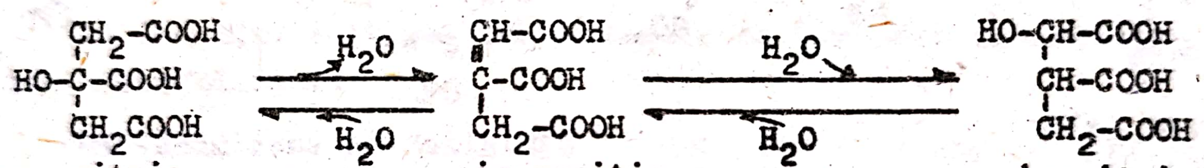
ac.oxalacetic ac. citric

Citrat sintetaza este inhibată de ATP şi NADH. Reacţia este

ireversibilă. Pentru scindarea acidului citric în cei doi compuşi din care provine este necesară intervenţia unei enzime specifice din membrana mitocondrială numită citratliază.

2. <u>Transformarea acidului citric în acid izocitric.</u>

Acidul citric se dehidratează în acid cisaconitic, după care se rehidratează, dînd acid izocitric, reacţia fiind catalizată de aconitază. Această enzimă catalizează echilibrul reciproc între ac. citric (91 %), cis-aconitic (3 %) şi izocitric (6 %); este prezentă în toate ţesuturile. Izocitratul, deşi în proporţie mică, este rapid oxidat mai departe în ciclu, echilibrul deplasîndu-se astfel spre formare de izocitrat.

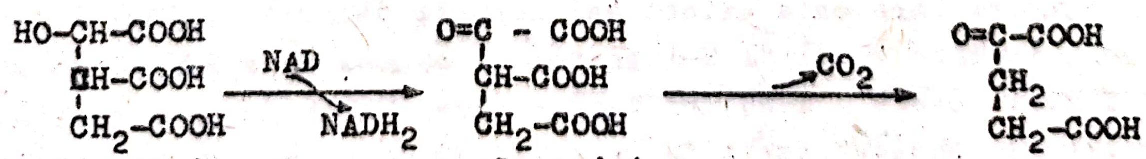


ac. citric — cisaconitic — ac.izocitric

3. <u>Oxidarea izocitratului la acid α-cetoglutaric</u>-

Izocitratdehidrogenaza, din mitocondrii, catalizează reacţia de dehidrogenare a acidului izocitric. Indepărtarea celor doi H se datoreşte prezenţei grupării hidroxilice secundare, care poate fi uşor oxidată într-o grupare cetonică. In acelaşi timp are loc şi decarboxilarea în poziţia beta faţă de gruparea cetonică, cu formarea unui fragment cu 5 atomi de carbon, acidul α-cetoglutaric

Există două izocitratdehidrogenaze: una dependentă de NAD şi se găseşte numai în mitocondrii, fiind activată de ADP şi a doua enzimă, dependentă de NADP, se găseşte atît intra- cît şi extramitocondrial furnizînd H proceselor de biosinteză din organism. Ambele enzime, au nevoie, pentru a fi active, de prezenţa ionilor de Mg sau Mn.



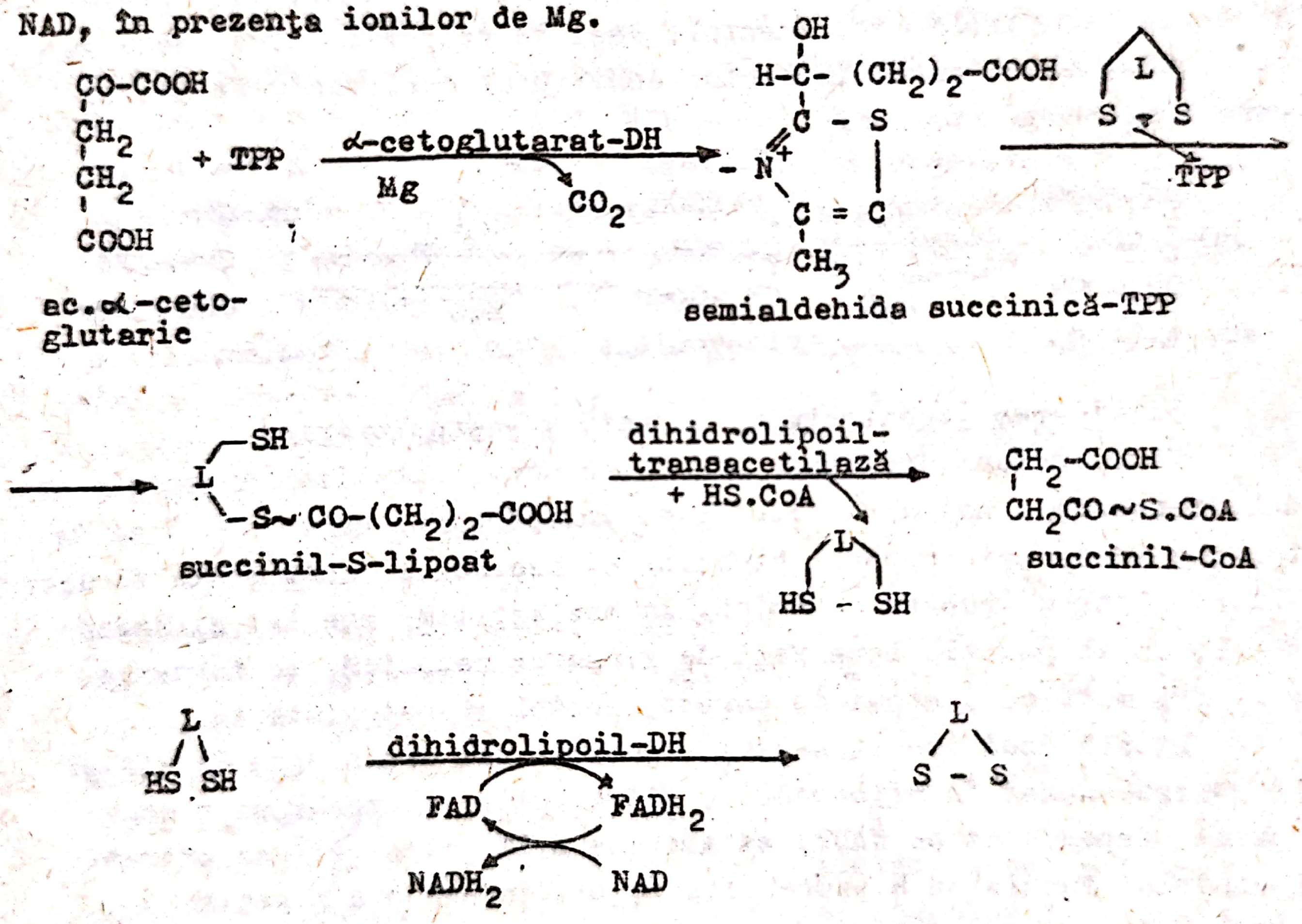
ac.izocitric — oxalsuccinic — ac.α-cetoglutaric

Reacţia nu este în întregime ireversibilă. Carboxilarea asoci-

ată pentru reducerea acidului α-cetoglutaric în acid izocitric este posibilă cu participarea NADP.

4. Decarboxilarea acidului α-cetoglutaric.

Decarboxilarea oxidativă a acidului α-cetoglutaric conduce la o moleculă cu 4 atomi de C, succinil-CoA. Sistemul enzimatic răspunzător de acest mecanism este complex, asemănător celui de la decarboxilarea oxidativă a acidului piruvic, şi anume α-cetoglutarat dehidrogenaza şi coenzimele: TPP, acid lipoic, HS-CoA, FAD şi NAD, în prezenţa ionilor de Mg.



ac.α-cetoglutaric

semialdehida succinică-TPP

succinil-S-lipoat

succinil-CoA

Acidul α-cetoglutaric este decarboxilat în semialdehida succinică, complex care este oxidat mai departe datorită acidului lipoic redus formînd succinil-S-lipoatul şi regenerarea TPP. Compusul astfel format posedă o legătură macroergică. Urmează apoi reacţia dihidrolipoiltransacetilazei în prezenţa HS-CoA, cu formarea succinil-CoA şi a acidului lipoic redus. Pentru regenerarea acidului lipoic, sub acţiunea dihidrolipoil-DH, intervine FAD care preia

hidrogenii de la acidul dihidrolipoic, reoxidîndu-l cu formarea de $FADH_2$ care va ceda la rîndul său H_2 coenzimei NAD. Această reacţie de transport de H se efectuiază la un potenţial constant; $NADH_2$ format fiind oxidat prin catena principală de oxidare care conduce la formare de H_2O şi la recuperarea energiei sub forma a trei legături macroergice de ATP.

5. <u>Trecerea succinil-CoA în acid succinic.</u>

Enzima succinil-CoA sintetaza sau succinil tiokinaza, catalizează, în ţesutul mamiferelor, reacţia de transfer a energiei din legătura macroergică a succinil-CoA pe un acceptor specific, GDP

$$\text{Succinil-CoA} + \text{GDP(IDP)} + \text{P} \longrightarrow \text{ac.succinic} + \text{GTP(ITP)}$$

Are loc apoi sinteza unei molecule de ATP prin intermediul nucleozidfosfokinazei:

$$\text{GTP (ITP)} + \text{ADP} \longrightarrow \text{GDP (IDP)} + \text{ATP}$$

Acest tip de reacţie cu formarea ATP în afara lanţului respirator se numeşte fosforilare la nivelul substratului.

6. <u>Dehidrogenarea acidului succinic la acid fumaric.</u>

Metabolizarea, mai departe, a succinatului are loc prin dehidrogenarea de către succindehidrogenază, enzimă dependentă de FAD. Este singura reacţie din ciclu care transferă H direct la o enzimă flavinică.

$$\underset{\text{ac.succinic}}{\begin{matrix} CH_2\text{-}COOH \\ | \\ CH_2\text{-}COOH \end{matrix}} \xrightarrow[\text{FAD} \;\to\; \text{FADH}_2]{\text{succin-DH}} \underset{\text{ac.fumaric}}{\begin{matrix} CH\text{-}COOH \\ \| \\ CH\text{-}COOH \end{matrix}}$$

7. <u>Hidratarea acidului fumaric în acid malic.</u>

Fumaraza, enzimă asemănătoare aconitazei, catalizează hidratarea reversibilă a acidului fumaric în acid malic.

$$\underset{\text{ac.fumaric}}{\begin{matrix} CH\text{-}COOH \\ \| \\ CH\text{-}COOH \end{matrix}} \xrightarrow[H_2O]{\text{fumaraza}} \underset{\text{ac.malic}}{\begin{matrix} CHOH\text{-}COOH \\ | \\ CH_2\text{-}COOH \end{matrix}}$$

Fumaraza, acţionînd stereospecific, catalizează adiţia H şi OH în poziţia trans la dubla legătură rezultînd stereoizomerul L al ac.malic

8. Dehidrogenarea acidului malic în acid oxalacetic

Funcţia de alcool a acidului malic este oxidată la funcţie cetonică de către malat-dehidrogenază, dependentă de NAD. Malat-DH se găseşte sub două forme: citoplasmatică şi mitocondrială, ceea ce face posibilă reoxidarea NADH extramitocondial în lanţul respirator. Compusul format în reacţie este acidul oxalacetic, care va închide ciclul, fiind capabil să se condenseze cu o nouă moleculă de acetil-CoA. Echilibrul reacţiei este în sensul dehidrogenării malatului deoarece concentraţia oxalacetatului, în mod fiziologic, este mai mică. Activitatea enzimei este inhibată de concentraţii crescute de oxalacetat.

$$\underset{\text{ac. malic}}{\begin{array}{l} CH_2-COOH \\ CHOH-COOH \end{array}} \xrightarrow[NAD \;\rightarrow\; NADH_2]{\text{malat-DH}} \underset{\text{ac. oxalacetic}}{\begin{array}{l} CH_2-COOH \\ CO-COOH \end{array}}$$

Utilizarea de substanţe marcate cu ^{14}C a confirmat, atît in vivo cît şi in vitro, intervenţia şi rolul predominant al ciclului pentru degradarea oxidativă a fragmentului cu 2C.

Pe de altă parte, cercetările au demonstrat că ciclul citric este prezent în toate ţesuturile dotate cu activitate respiratorie, la toate animalele, de la protozoare pînă la mamifere.

Toate etapele ciclului au fost individualizate în mitocondrii, unde se localizează în egală măsură, catena de oxidoreducere fosforilantă.

Bilanţul energetic al ciclului Krebs.

Prin parcurgerea reacţiilor din ciclu, din fiecare rest de $CH_3-CO.SCoA$ se eliberează 2 CO_2 şi 8H preluaţi de lanţul respirator.

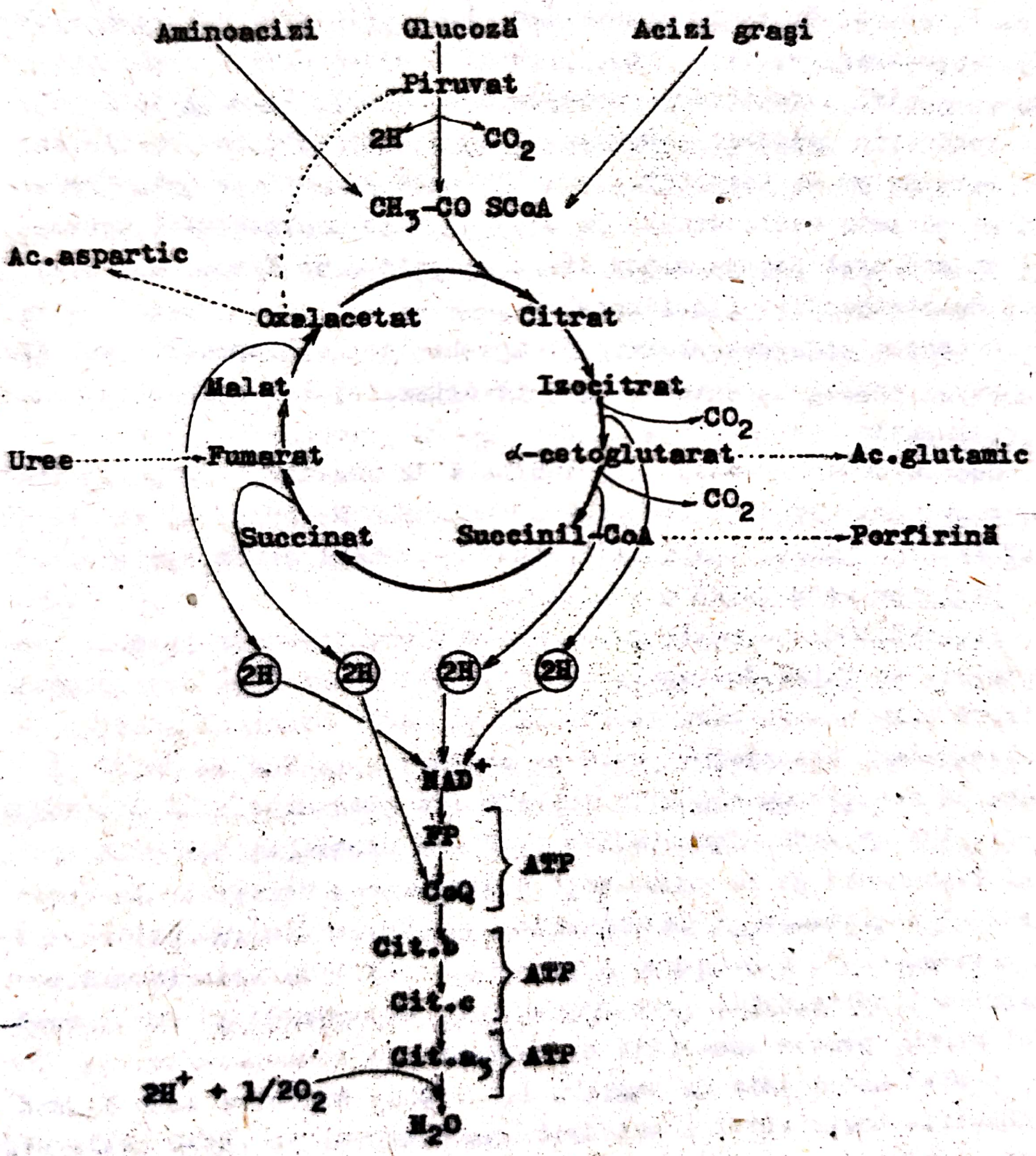
Din reacţiile de oxidoreducere, etapele generatoare de energie sînt:

- izocitric-DH (NAD dependentă) 2 H . . . . 3 ATP
- α-cetoglutarat-DH (NAD ") 2 H . . . . 3 ATP
- succintiokinaza + GDP (oxidare la substrat) 1 ATP
- succin-DH (FAD dependentă) . 2 H . . . . 2 ATP
- malat-DH (NAD dependentă) 2 H . . . . 3 ATP

Total 12 ATP

Acești echivalenți sînt transportați (cei 8 H) prin lanțul respirator la oxigen cu generarea unei cantități de energie.

Dacă ținem cont și de cei doi echivelenți de H (perechea deH) eliberați la trecerea acidului piruvic în acetil-CoA, bilanțul general va fi de 15 molecule de ATP.



Ciclul Krebs și legătura cu alte metabolisme.

Inhibitorii ciclului Krebs.

Este cunoscută inhibiţia competitivă cu malonat a dehidrogenării succinatului. Krebs a demonstrat că malonatul în concentraţie de 0,01 M determină o inhibiţie în proporţie de 90 % a oxidării ţesutului muscular cu acumulare de succinat.

Activitatea inhibitorie a fluorocitratului, determină o acumulare de citrat în toate ţesuturile. Inhibiţia este datorită acidului fluorotricarboxilic format, pornind de la fluoracetat; are acţiune specifică inhibitorie asupra aconitazei. In muşchii scheletici, inhibiţia oxidării piruvatului după administrarea de fluoracetat este de 80 %. Aconitaza este inhibată competitiv prin transaconitat şi prin oxalo-malat. In acelaşi timp oxalacetatul acţionează în mod egal asupra altor etape ale ciclului Krebs, mai ales asupra dehidrogenării izocitratului.

Oxidarea alfa-cetoglutaratului este inhibată specific de către parapiruvat,analog structural al α-cetoglutaratului, şi de prezenţa metalelor grele.

Succin dehidrogenaza este inhibată de reactivii grupului tiol, ca orto-phenantrolină, pirofosfat şi chinone. Numeroşi acizi di- şi tricarboxilici inhibă competitiv fumaraza, malat dehidrogenaza.

Reglarea metabolică a ciclului.

Această reglare poate avea loc la nivelul dehidrogenării izocitratului, ea fiind în raport cu existenţa celor două dehidrogenaze ce diferă prin natura coenzimelor NAD şi NADP. Datorită acestor două izoenzime, transferul poate să se facă spre NAD sau NADP şi aceasta în funcţie de raportul ATP/ADP din mitocondrii. O diminuare a raportului ATP/ADP, favorizează oxidarea izocitratului prin enzima NAD dependentă şi în consecinţă desfăşurarea ciclului. In acest caz ADP-ul acţionează şi ca activator enzimatic asupra dehidrogenării izocitratului. O creştere a raportului ATP/ADP favorizează dehidrogenarea izocitratului prin enzima NADP dependentă şi furnizează astfel $NADPH_2$ pentru reacţiile de sinteză.

O altă modalitate de reglare la nivelul ciclului este legată de inhibiţia competitivă a oxidării succinatului de către oxalacetat Această inhibiţie poate fi suprimată prin adăugarea de glutamat care va determina transformarea oxalacetatului în aspartat prin transa-

minare. Oxalacetatul inhibă de asemeni oxidarea malatului prin malat dehidrogenază.

Inhibiţia oxidării succinatului prin oxalacetat a făcut să i se atribuie acestui metabolit un rol esenţial în reglarea ciclului. Gradul de inhibiţie depinde considerabil de starea funcţională a mitocondriilor. Concentraţii mici de oxalacetat sînt suficiente pentru a inhiba considerabil oxidarea succinatului de către mitocondriile hepatice, cînd este decuplată fosforilarea oxidativă. Concentraţii mari de oxalacetat stimulează oxidarea, cînd mitocondriile sînt studiate în faza de control respirator.

Un factor important al reglării ciclului Krebs este deci raportul ATP/ADP din mitocondrii.

O reglare metabolică poate fi datorată inhibiţiei unei enzime prin produşii reacţiei pe care o catalizează. Astfel glutarat dehidrogenaza este inhibată de $NADH_2$ şi de către succinil-CoA. Activitatea enzimatică poate depinde în acelaşi timp de gradul de reducere a NAD intramitocondrial şi de gradul de fosforilare a nucleotizilor adenilici.

Decarboxilarea oxidativă a piruvatului este,de asemeni inhibată de acetil-CoA, de acizii graşi care pot creşte concentraţia de acetil-CoA.

Acumularea intracelulară a citratului poate inhiba fosfofructo kinaza, traducînd astfel un control al glicolizei prin activitatea ciclului Krebs.

Numeroşi hormoni şi vitamine pot exercita un rol de reglare asupra reacţiilor ciclului. Astfel, 17-beta-oestradiolul activează izocitric dehidrogenaza, care este dimpotrivă inhibată competitiv de izomerul 17-alfa.

Vitamina D inhibă transformarea citratului în -cetoglutarat în rinichi, dar nu în ficat. Ansamblul acestor mecanisme de reglare permite evitarea acumulării intratisulare a metaboliţilor, Acetil-CoA şi intermediarii ciclului.

Fosforilarea oxidativă și lanțul respirator.

Substanțele nutritive sînt supuse în celula vie unor transformări metabolice prin reacții enzimatice de sinteză sau degradare. Aceste două procese sînt strîns legate între ele din punct de vedere energetic, deoarece calea de degradare furnizează energia necesară biosintezei.

Formarea de energie se produce sub forma moleculelor de ATP, din energia liberă produsă prin degradarea substanțelor organice, iar energia necesară biosintezei se obține prin hidroliza legăturilor macroergice din adenozintrifosfat.

Cedarea energiei din molecula ATP se face prin transferarea restului de fosfat unei molecule de acceptor specific.

Diversele molecule organice sînt metabolizate pe o cale comună pînă la CO_2 în ciclul Krebs, iar eliberarea de energie se face în reacția de oxidare a H cu oxigenul adus prin respirație de către hemoglobină, cu formarea moleculei de H_2O, reacția fiind exergonică.

$$H_2 + 1/2\ O_2 = H_2O \qquad - 57\ Kcal.$$

Fosforilarea oxidativă reprezintă transportul electronilor de la diferiți intermediari metabolici pînă la O_2 și captarea energiei eliberate în acest proces, sub forma legăturilor bogate în energie din molecula ATP.

Fosforilarea în celula vie este redată prin ecuația următoare, care reprezintă de fapt suma a două reacții:

$$AH_2 + B + ADP + P_a \longrightarrow A + BH_2 + ATP + H_2O$$

Pentru a avea loc fosforilarea ADP trebuie ca oxidarea substratului să elibereze suficientă energie pentru a permite formarea moleculei de ATP.

Enzimele acestui proces sînt localizate în membrana internă a mitocondriei, au o structură complexă și sînt greu de izolat.

Mitocondria a fost denumită și centrala energetică a celulei

Mitocondria conține o membrană externă, care este netedă, o membrană internă, care formează falduri sau criste, și o matrice internă, bogată în proteine. Cele două membrane diferă în compozi-ția chimică, permeabilitate, conținut în enzime. Enzimele transpor-

toare de electroni şi a fosforilării oxidative sînt localizate în membrana internă a mitocondriei, iar cele ale ciclului Krebs sînt în mare măsură în matrice. Se poate vorbi deci despre o compartimentare a reacţiilor enzimatice în interiorul mitocondriei, rolul acesteia în transportul de ioni şi rolul structurilor membranare în mecanismul de fosforilare.

Perechile de electroni eliberate de pe intermediarii ciclului Krebs, sînt transportaţi de către enzime transportoare de electroni cu un nivel de energie descrescîndă, pînă cînd aceştia pot reduce oxigenul molecular, care este ultimul acceptor în procesul de respiraţie. Electronii, sau atomii de H, participanţi în reacţiile de oxidoreducere sînt adesea denumiţi „ echivalenţi reducători " sau „electroni echivalenţi".

In aceste reacţii de oxidoreducere avem:

$$\text{donor electroni} \rightleftharpoons e^- + \text{acceptor electroni}$$

In sistemele biologice, tendinţa de eliberare a electronilor este denumită „ potenţial reducător standard " (E_0) definit drept forţă electromotoare (f.e.m.) în volţi dată de 1/2 de celulă în care specia reducătoare şi oxidantă sînt prezente în concentraţii de 1 M la pH=7, în echilibru cu un electrod care poate să accepte reversibil electronii de la reducător după ecuaţia:

$$\text{reducător} \rightleftharpoons \text{oxidant} + ne^-$$

Ca standard de referinţă se foloseşte potenţialul standard a electrodului de hidrogen : $H_2 \rightleftharpoons 2\,H^+ + 2\,e^-$ (care are valoarea 0,0 v la presiunea H_2 de 1 atmosferă, concentraţia H^+ de 1 M şi temperatura de 25°C). La pH=7, cînd concentraţia H^+ este 1.10^{-7} potenţialul standard de oxidoreducere are valoarea de -0,42 v.

Sistemele cu potenţial standard reducător mai negativ decît cuplul H_2 ___ $2\,H^+$ au tendinţa mai mare de a pierde electronii decît H_2. Cuplul apă - oxigen cu ecuaţia: $H_2O \rightleftharpoons 1/2O_2 + H^+ + 2\,e^-$ are un potenţial standard reducător de 0,815 v. deci puternic pozitiv, prin urmare au o tendinţă foarte mică de a pierde electroni. O_2 are o mare afinitate pentru electroni, mult mai mare decît a unor acceptori ca NAD, flavine sau citocromi.

Enzimele oxidoreducătoare care participă în transportul de protoni şi electroni sînt:

- dehidrogenaze piridin nucleotid dependente
- dehidrogenaze flavin " "
- citocromii.

Dehidrogenazele NAD dependente catalizează reacţii de tipul:

$$SH_2 + NAD(P) \rightleftharpoons S + NADH^+ + H^+$$

Hidrogenul metabolitului este mai întîi activat de către dehidrohenaza piridinică, care necesită NAD-ul legat reversibil de diferite proteine. Dehidrogenarea este deci scoaterea unui electron plus un proton.

Dehidrogenazele flavinice pot accepta H de la NADH sau direct de la substrat. Majoritatea acestor enzime conţin ioni metalici: Fe, Na (fier neheminic). Lipsa Fe din structura acestora duce la inactivarea totală a enzimei. Flavin enzimele transferă H sau electronii şi altor acceptori decît oxigenul; pot transmite mai departe hidrogenul hemenzimelor, după ce în prealabil l-au dislocat în protoni şi electroni. Protonul rămîne în mediu pentru a reacţiona cu oxigenul activat de către electronii transmişi prin citocromi.

Etapa citocromilor. Succesiunea citocromilor în catena respiratorie este condiţionată de nivelul potenţialului lor de oxidoreducere. Citocromii pot fi definiţi drept componenţi intracelulari cu spectre de absorbţie asemănătoare hemocromogenului, care participă la transportul de electroni. Atomul de Fe din hem suferă o oxidoreducere reversibilă: $Fe^{3+} \rightleftharpoons Fe^{2+}$

Citocromii transferă electronii de la flavoproteine la O_2. Ultimul citocrom din lanţ poate reacţiona cu oxigenul. Au fost găsite cel puţin 5 forme diferite de citocromi: b, c, c_1, a şi a_3.

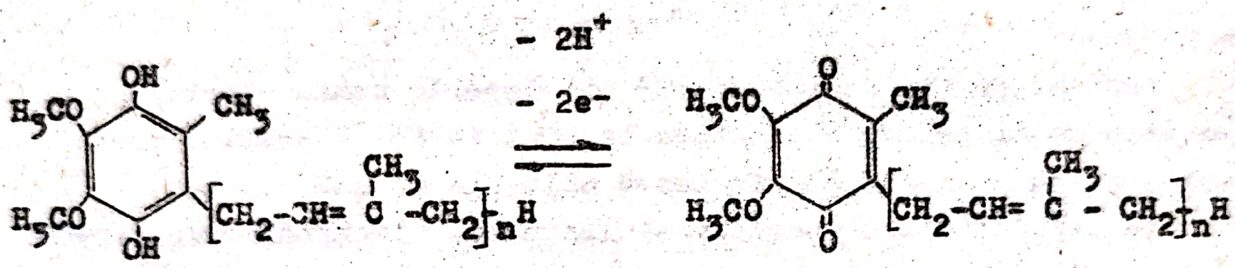
În timpul oxidărilor mitocondriale, mai aproape de substrat pare să fie totdeauna citocromul b.

Deosebirea între citocromul C şi C_1 constă doar în aceea că porţiunea proteică este diferită.

Keilin şi Hartree (1939) ajung la concluzia că citocromul a_3 este o componentă dist[illegible] a citocromului a şi că a_3 este de fapt enzima respiratorie a lui Warburg sau citocrom oxidaza. In struc-

tura citocrom oxidazei găsim două grupări heminice, legate diferit de proteină şi cupru puternic legat de structură.

Un alt transportor de electroni este ubichinona sau CoQ, care datorită potenţialului redox slab electronegativ, se situiază între flavoproteine şi cotocromul b. In mitocondrie, CoQ este sub dormă oxidată de chinonă, în condiţii aerobe şi în stare redusă de chinol, în condiţii anaerobe.



CoQ are structură asemănătoare cu a vitaminei E şi K; este un constituient al lipidelor mitocondriale.

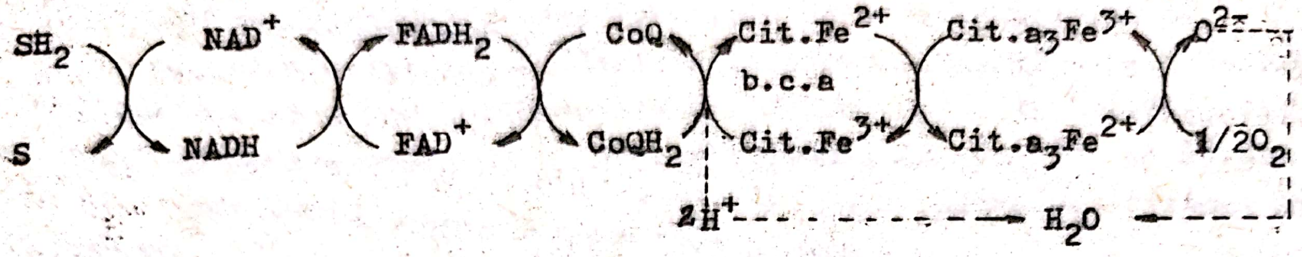
Treptele lanţului respirator.

Reacţiile prin care are loc transferul echivalenţilor reduşi pînă la oxigen sînt:

1. $NADH + H^+ + FAD^+ \rightleftharpoons NAD^+ + FADH_2$
2. $FADH_2 + 2\ FeS(Fe^{3+}) \rightleftharpoons FAD^+ + 2\ FeS(Fe^{2+}) + 2H^+$
3. $2FeS(Fe^{2+}) + 2H^+ + Q \rightleftharpoons 2FeS(Fe^{3+}) + QH_2$
4. $QH_2 + 2cit.b(Fe^{3+}) \rightleftharpoons Q + 2H^+ + 2cit.b(Fe^{2+})$
5. $2cit.b(Fe^{2+}) + 2cit.c(Fe^{3+}) \rightleftharpoons 2cit.b(Fe^{3+}) + 2cit.c(Fe^{2+})$
6. $2cit.c(Fe^{2+}) + 2cit.a(Fe^{3+}) \rightleftharpoons 2cit.c(Fe^{3+}) + 2cit.a(Fe^{2+})$
7. $2cit.a(Fe^{2+}) + 2cit.a_3(Fe^{3+}) \rightleftharpoons 2cit.a(Fe^{3+}) + 2cit.a_3(Fe^{2+})$
8. $2cit.a_3(Fe^{2+}) + 1/2O_2 + 2H^+ \rightleftharpoons 2cit.a_3(Fe^{3+}) + H_2O$

Principalele etape ale lanţului sînt constituite din: sistemele dehidrogenazice NAD-dependente, situate la capătul cel mai electronegativ, flavoproteinele şi citocromii care vor preda electronii oxigenului. Transferul H_2 preluat de la substrat este făcut în

etape succesive sub formă de H^+ cu următoarea secvenţă:

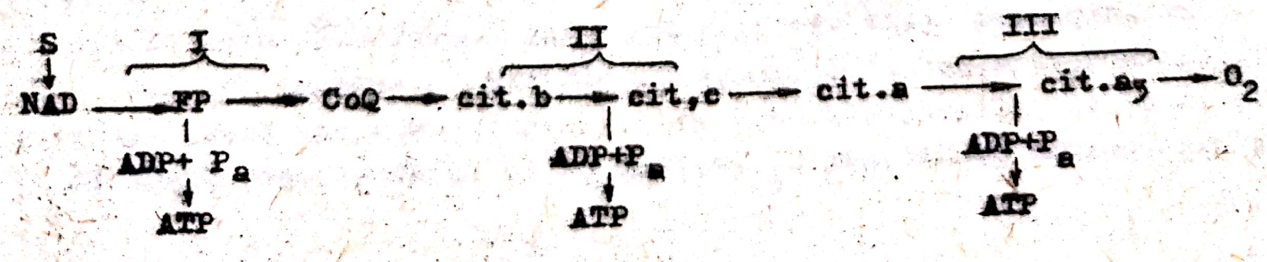


După etapa CoQ se transportă mai departe numai electronii, care trec pe O_2 pentru a-l activa la O^{2-} şi în felul acesta, prin combinarea cu protonii $2H^+$ formează molecula de apă.

La capătul electronegativ al lanţului, electronii sînt tranferaţi de la substrat pe NAD de către dehidrogenaze, de la β-hidroxi-acil-CoA, β-hidroxibutirat, glutamat, malat şi izocitrat. Aşa cum arată Klingenberg şi Kröger (1967), CoQ este punctul de colectare a echivalenţilor reduşi, proveniţi de la alte substrate, care sînt legate de lanţ prin intermediul unor dehidrogenaze flavinice. Aceste substrate sînt: succinatul, α-glicerofosfatul şi acil-CoA.

Lehninger a dovedit experimental, în 1964, că pentru a se forma o moleculă de ATP în lanţul respirator, trebuie să existe o diferenţă de potenţial de 0,2 V. sau o diferenţă de energie liberă de aproximativ 9000 cal. între doi componenţi situaţi la locul de formare a ATP.

Au fost identificate trei locuri în lanţ, ca furnizoare de energie pentru fosforilare; locul I, situat între NAD şi CoQ, locul II, între citocromul b şi c şi locul III între citocromul a şi oxigen. Sînt necesari componenţi de fosfat şi ADP pentru o viteză maximă a transportului de electroni în mitocondria intactă. Redăm schematic locurile de formare a ATP în lanţ:



Eficacitatea procesului de fosforilare oxidativă se apreciază prin raportul de fosforilare sau cîtul de fosforilare (P/O), care reprezintă numărul de molecule ATP formate la oxidarea unui atom de oxigen. Valoarea acestui raport P/O este precizată pentru numeroase substrate. In general raportul P/O este 3 pentru substratele care cedează hidrogenii direct coenzimelor piridinice.

Energia formată prin trecerea unei perechi de electroni de pe NADH pînă la O_2 este de aproximativ 53 Kcal şi energia consumată la formarea de ATP este de 7,3 Kcal.mol.$^{-1}$

$$P_a + ADP \rightleftharpoons ATP + H_2O \qquad \Delta G = +7,3\ Kcal.mol.^{-1}$$

In reacţia de oxidoreducere se formează deci energie necesară pentru sintetizarea mai multor molecule de ATP.

Lehninger constată că la oxidarea NADH se formează 3 ATP:

$$NADH + H^+ + 2\ ADP + 3\ P_a + 1/2O_2 \longrightarrow NAD^+ + 4\ H_2O + 3\ ATP$$

Această reacţie este o însumare a unei reacţii exergonice cu una endergonică:

$$NADH + H^+ + 1/2\ O_2 \longrightarrow NAD^+ + H_2O \qquad \Delta G = -52,7\ Kcal.$$

$$3\ ADP + 3\ P_a \longrightarrow 3\ ATP + 3\ H_2O \qquad \Delta G = +21,9\ Kcal$$

Deci aproximativ 42 % din energia formată în lanţul respirator este captată sub formă de ATP.

Mecanismul fosforilării.

Ipotezele privind mecanismul fosforilării sînt următoarele:
- ipoteza cuplării chimice,
- " " electrochimice sau chemiosmotice
- " " conformaţionale,
- " protonilor localizaţi.

1. Ipoteza cuplării chimice (Slater 1966) a transportului de electroni cu fosforilarea presupune formarea unei legături covalente macroergică, deci bogată în energie, care asigură transferul între cele două procese.

2. Ipoteza cuplării chemiosmotice. O serie de autori, printre care, Klingenberg 1975, consideră transferul electronilor în lanţul respirator datorat mişcării ionilor prin membrana mitocondrială.

Membrana conţine transportori ce cuplează difuzia ionilor de H^+ cu a cationilor Na^+, K^+, Ca^{++}, sau a OH^- cu cea a anionilor. Se poate astfel cupla activitatea lanţului respirator cu sinteza de ATP pe calea unui gradient electrochimic de protoni, deci o cuplare fizică.

3. Ipoteza cuplării conformaţionale. Investigaţiile lui Boyer (1973), şi Green (1974) presupun că producerea energiei, prin transportul electronilor, este conservată sub forma unei schimbări conformaţionale a proteinei purtătoare, sau a moleculei factorului de cuplare (F_1.ATP-ase)

4. Ipoteza protonilor localizaţi postulează ca rezultat al oxidoreducerii lanţului respirator, eliberarea de protoni care rămîn fixaţi într-un anumit sector al membranei. Protonii astfel localizaţi furnizează forţa motrice pentru sinteza de ATP.

Sintetizînd datele din literatură cu privire la procesul de fosforilare, Loewy şi Siekevitz dau altă schemă pentru cuplarea transportului electronic cu fosforilarea, presupunînd existenţa unui compus intermediar cu energie înaltă X~Y, comun ambelor procese.

Considerînd A şi B transportori de electroni, X şi Y intermediari de cuplare, P_a - fosforul anorganic şi ^{32}P, iar A^xDP este ADP radioactiv, putem avea următoarele etape:

$$AH_2 + B + X \rightleftharpoons A + BH_2\sim X$$

$$BH_2\sim X + Y \rightleftharpoons X\sim Y + BH_2$$

$$X\sim Y + {}^{32}P \rightleftharpoons Y\sim{}^{32}P + X$$

$$Y\sim{}^{32}P + A^xDP \rightleftharpoons Y + A^xDP\sim{}^{32}P \quad (ATP)$$

In timp ce transportorul redus AH_2 reacţionează cu transportorul, învecinat în lanţul respirator, B în prezenţa substanţei X care face reducerea, o legătură macroergică se formează între BH_2 şi X cu o cantitate de energie înmagazinată egală cu aceea pe care o găsim în ATP.

In etapa următoare reacţionează cu Y formînd intermediarul macroergic X~Y. Apoi intră în reacţie P_a formînd $Y\sim{}^{32}P$, iar aacest compus macroergic se cuplează cu ADP formînd ATP.

Factorii decuplanţi ai fosforilării.

Decuplarea lanţului respirator de fosforilare, iniţiază procesul oxidării libere, unde se realizează un transfer „ liber " de electroni. Decuplarea constă în inhibarea formării de ATP fără întreruperea transportului de electroni, deci fără afectarea respiraţiei.

Posibilitatea cuplării şi decuplării procesului respirator cu fosforilarea, joacă un rol important în organism, putînd dirija producerea de energie fie în favoarea creerii rezervelor de ATP.(prin cuplare),fie în favoarea energiei calorice (decuplare), cînd joacă rol de termoreglare.

Principalul regulator al intensităţii respiraţiei îl reprezintă nivelul concentraţiei moleculelor de ATP create prin acest proces

Decuplanţii pot fi: decuplanţi ai procesului de fosforilare cum este 2,4-dinitrofenolul, salicilatul, dicumarolul; inhibitori ai formării de ATP care împiedecă atît transportul de electroni cît şi formarea ATP din ADP: oligomicina, rutamicina; substanţe ionofore care au acţiune inhibitoare numai în prezenţa cationilor (se mai numesc şi agenţi decuplanţi dependenţi de K^+), obligînd mitocondria să utilizeze energia formată din respiraţie pentru transportul activ al cationilor prin membrană. Dintre aceste substanţe; valinomicina

Oxidarea NADH extramitocondrial.

NADH format în citoplasmă de către 3-P-gliceraldehid dehidrogenază, prin calea glicolitică,fiind un nucleotid care nu poate străbate prin membrana mitocondrială va fi oxidat. NADH extramitocondrial, neputîndu-se acumula în citoplasmă, oxidarea lui va fi făcută prin lanţul respirator în mitocondrie. Acest proces necesită un transfer prin membrana mitocondrială a echivalenţilor reduşi, via perechilor de substrate, care trebuie să se găsească de ambele părţi a membranei.

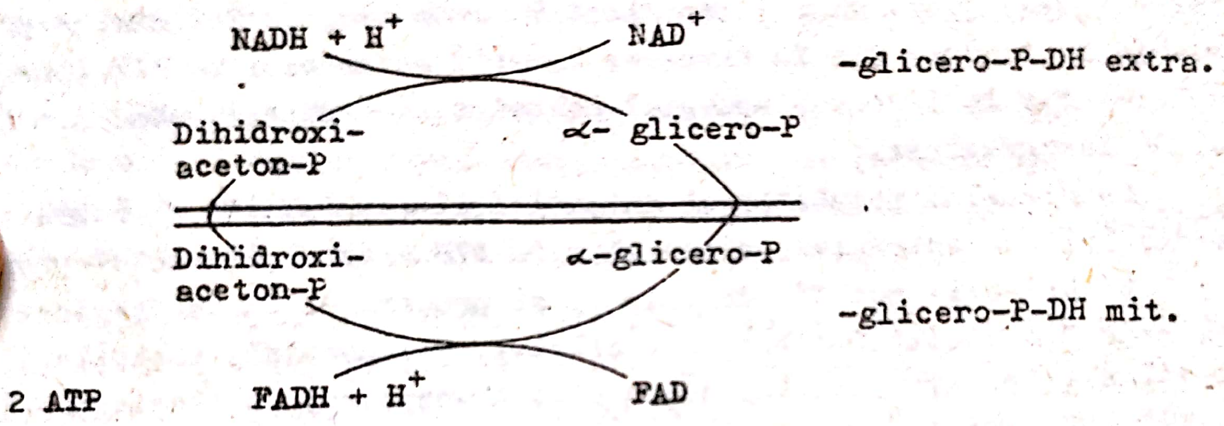
Pentru transportul echivalenţilor reduşi prin membrană, celula are două posibilităţi: ciclul glicerol-P-dehidrogenazei şi ciclul malat dehidrogenazei.

Pentru funcţionarea acestor cicluri (sau calea perechilor de subtrate), trebuie să existe pe cele două feţe ale membranei mitocondriale două dehidrogenaze specifice pentru acelaşi substrat.

S-au identificat două α-glicerofosfat dehidrogenaze, una în citoplasmă, care este NAD-dependentă şi una în mitocondrie care este enzimă flavinică.

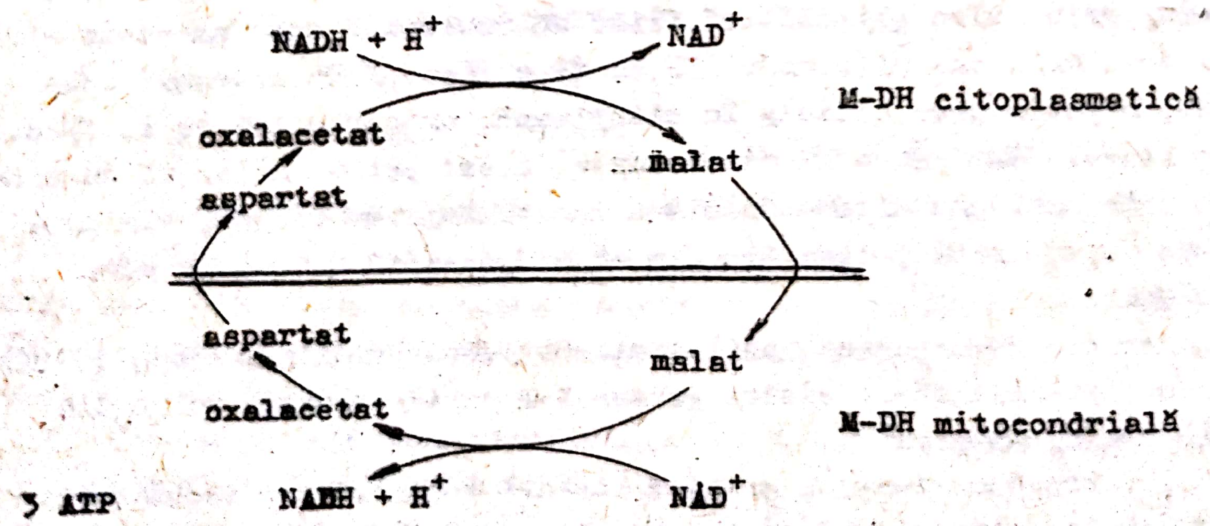
Malat dehidrogenaze este de asemeni enzimă cu localizare atît în citoplasmă cît şi în mitocondrie, ambele izoenzime fiind NAD-dependente.

- Ciclul α-glicerofosfat dehidrogenazei:



- Ciclul malat dehidrogenazei:

Acest ciclu este mai important şi totodată mai complicat datorită faptului că oxalacetatul nu poate străbate prin membrana mitocondrială, ceea ce implică în plus reacţia de transaminare pentru trecerea în aspartat, formă sub care va trece prin membrană



Reglarea fosforilării oxidative este asigurată de: cantitatea și calitatea enzimelor lanțului respirator; integritatea membranelor mitocondriale în care sînt localizate enzimele; capacitatea de sinteză a enzimelor; raportul de substrate reduse; raportul ATP/ADP.P_a care este mai mare în afara membranei mitocondriale decît în interior și depinde de potențialul de membrană; activitatea hormonală. Hormonii au în general un efect inductor în formarea cAMP prin acțiunea ce o au asupra enzimelor specifice. O influență asupra activității adenilciclazei și a fosforilării oxidative este dată de interrelația Ca^{++}- hormoni paratiroidieni.

O stimulare a consumului de oxigen este făcută prin administrarea de hormoni tiroidieni; ex. tiroxina induce o creștere a activității α-glicerofosfat dehidrogenazei, enzimă care oxidează NADH extramitocondrial. O creștere a glicogenolizei este cauzată de adrenalină prin stimularea adenilciclazei, care transformă ATP în 3',5'AMP$_c$

Rolul ATP

Rolul ATP în energetica biochimică a fost demonstrat prin experiențe în urma cărora s-a constatat că ATP și creatin-fosfatul sînt consumați în contracția musculară și că resinteza lor depinde de aportul de energie furnizat de procesele oxidative.

Energia eliberată în celulă, prin degradarea alimentelor poate fi înmagazinată, o parte, sub forma legăturii macroergice, în compușii care se formează și care la rîndul lor pot reacționa direct sau indirect cu ADP din celulă conducînd la ATP. Molecula de ATP eliberează energia prin desfacerea unei legături macroergice, prin hidroliză:

$$ATP + H_2O \longrightarrow ADP + P_i$$

$$\text{sau} \quad AR - P{\sim}P{\sim}P + H_2O \longrightarrow AR - P{\sim}P + P_i$$

Această energie este apoi utilizată de celulă pentru efectuarea unui lucru mecanic (contracția musculară), osmotic (transport activ), sau reacții de biosinteză. ATP permite activarea acetatului, a acizilor grași, acizilor aminați, a compușilor monoglucidici, este implicat în sintezele celulare, explicînd astfel rolul fundamental în toate procesele biochimice.

Molecula de ATP funcționează într-o manieră ciclică, ca un transportor de energie din reacțiile metabolice de degradare, care produc energie chimică, la diversele procese celulare, care cer energie din afară.

Bilanţul metabolismului oxidativ al glucozei

Se calculează cantitatea de ATP formată prin oxidarea celor 8 H rezultaţi din ciclul Krebs în lanţul respirator şi energia rezultată în procesul glicolizei.

1. Etapa Glucoză ——— piruvat

- Glucoză $\xrightarrow[\text{P-fructokinază}]{\text{hexokinază}}$ F-1,6-P − 2 ATP
- 2 GA-3-P $\xrightarrow{\text{GA-3-P-DH}}$ 2 1,3-DPG + 6 ATP
  2 NAD → 2 $NADH_2$ (în respiraţie 2x3 ATP)
- 2 1,3-DPG $\xrightarrow{\text{PG-kinaza}}$ 2 3-PG + 2 ATP
- 2 PEP $\xrightarrow{\text{piruvatkinaza}}$ 2 piruvat + 2 ATP

Total + 8 ATP

2. Etapa Piruvat ——— CO_2 + H_2O (Ciclul Krebs)

- Piruvat $\xrightarrow{\text{piruvat-DH}}$ CH_3-CO SCoA + 3 ATP
  NAD → $NADH_2$
- Izocitrat $\xrightarrow{\text{izocitrat-DH}}$ Oxalsuccinat + 3 ATP
  NAD → $NADH_2$
- α-cetogl. $\xrightarrow{\text{glutarat-DH}}$ Succinil-CoA + 3 ATP
  NAD → $NADH_2$
- Succinil-CoA ⟶ Succinat + 1 ATP
  GDP → GTP
  ATP ← ADP
- Succinat $\xrightarrow{\text{succin-DH}}$ Fumarat + 2 ATP
  FAD → $FADH_2$
- Malat $\xrightarrow{\text{malat-DH}}$ Oxalacetat + 3 ATP
  NAD → $NADH_2$

Total = 2 x 15 = 30 ATP

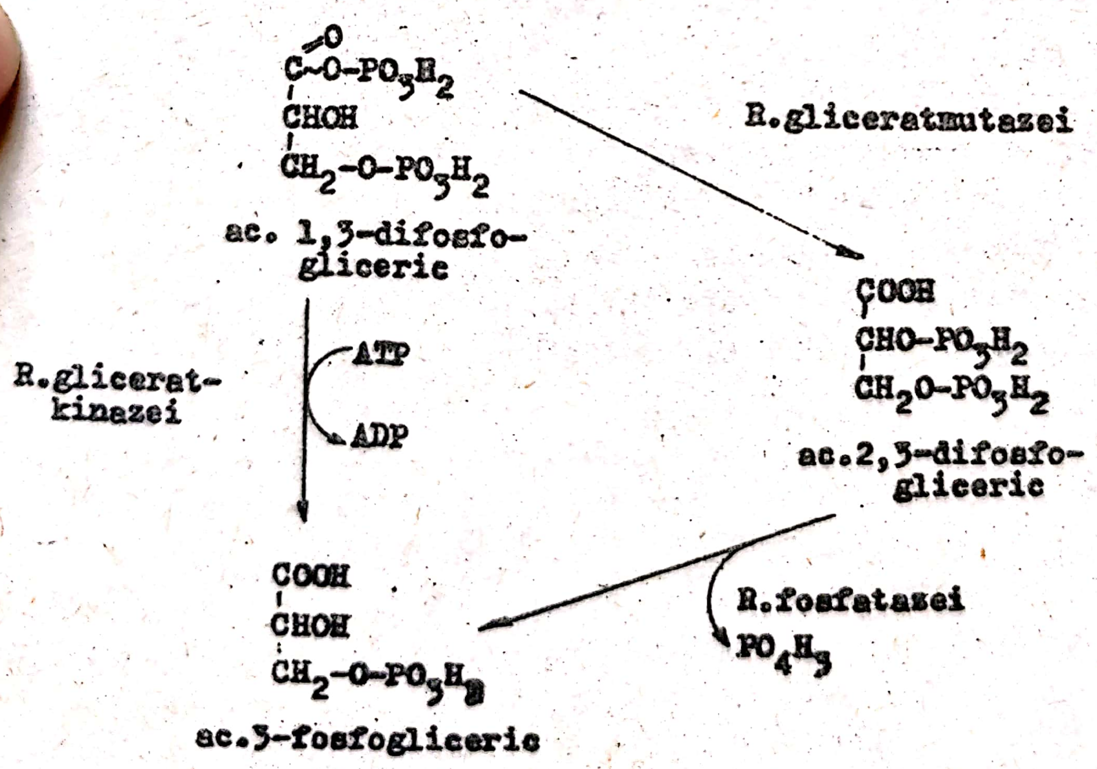
Bilanţul total general este 8 ATP + 30 ATP = 38 ATP

<u>Suntul redus a lui Rapoport</u>

Eritrocitele umane, prezintă unele particularităţi metabolice ale căii glicolitice, care nu sînt comune şi altor ţesuturi. Astfel, calea glicolitică, prezintă un ciclu de formare a acidului 2,3-difosfogliceric, denumit şi ciclul redus a lui Rapoport şi Luebering şi care se situiază la derivaţia lanţului normal metabolic, la nivelul oxidării tiozfosfatului.

Acidul 1,3-difosfogliceric, sub acţiunea unei fosfomutaze, duce la formarea acidului 2,3-difosfogliceric, care poate fi defosforilat în prezenţa unei fosfataze specifice, pentru a pune în libertate un radical fosforic sub formă de fosfat anorganic, cu formare de acid 3-fosfogliceric. Acesta urmează calea degradării prin catena glicolitică.

Acidul 1,3-difosfogliceric, urmînd această deviere metabolică, nu mai asigură formarea unei noi molecule de ATP ce rezultă prin reacţia gliceratkinazei. Cu toate acestea, devierea produsă asigură o reglare metabolică, datorită competiţiei dintre cele două sisteme enzimatice, care asigură transformarea metabolică a acidului 1,3-difosfogliceric.



Devierea metabolică îndeplinește în hematii următoarele funcții:

- Lasă disponibilă o mare rezervă de ADP. Scăderea concentrației de ADP din hematii, provoacă o frînare aproape completă a glicolizei. Sinteza 2,3-difosfogliceratului variază invers cu cantitatea de ADP. Se poate afirma că, acest ciclu apare ca un rezervor de expansiune în lanțul glicolitic anaerob. Orice frînare în aval - blocajul la nivelul piruvatkinazei - are drept consecință o accelerare a activității enzimelor acestui ciclu.
- Acumularea sub formă de 2,3-difosfoglicerat, constitue o rezervă glucidică și energetică utilizabilă în cazul scăderii glucozei în sînge, prin poziția sa de placă turnantă în lanțul glicolitic
- Datorită prezenței compușilor cu funcții acide - acidul 2,3-difosfogliceric, intervine într-o largă măsură în menținerea pH-ului celular constant.

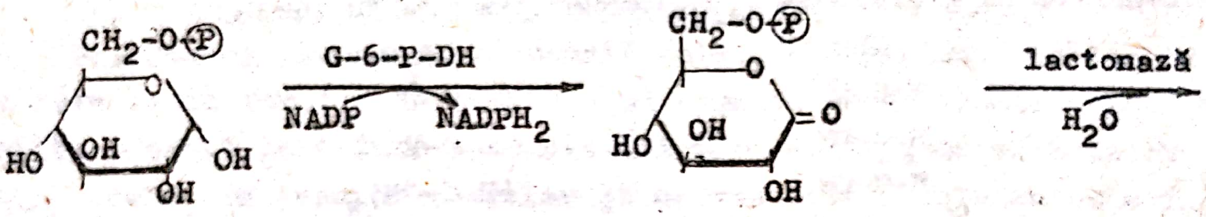
Calea pentoz-fosfaților

Această cale de degradare a glucozei, se caracterizează printr-o succesiune de etape de oxidare, urmate de reacții de transcetolizare și transaldolizare. Pentru că, în cursul reacțiilor intermediare, apar pentoze fosforilate, degradarea avînd ca punct de plecare stadiul inițial al glicolizei, respectiv glucozo-6-P și de închidere la nivelul fructozo-6-P și a fosfogliceraldehidei, regenerîndu-se o parte din glucozo-6-P, această cale mai primește denumirea de ciclul sau șuntul pentoz-fosfaților. Cele opt reacții, care caracterizează principalele etape a acestui ciclu, sînt următoarele:

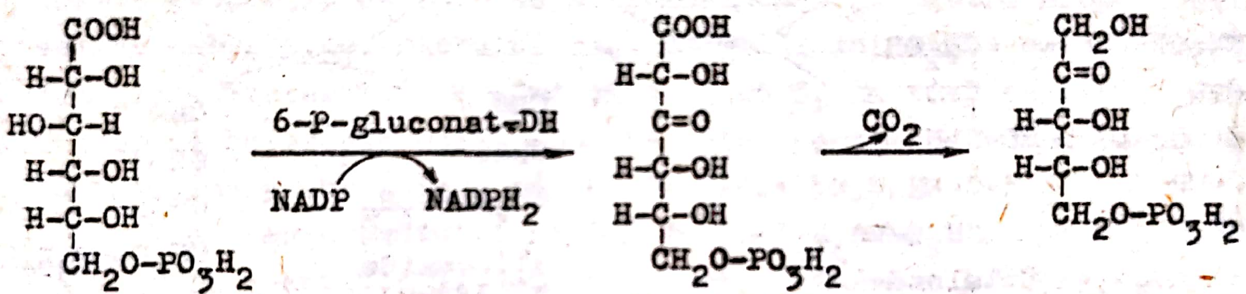
1. Reacția de oxidare a glucozo-6-P.

Un sistem enzimatic este capabil să oxideze acest substrat, cu formare de pentoze și CO_2. Intr-o primă etapă, glucozo-6-P-dehidrogenaza, dependentă de NADP, preia hidrohenii de la C_1 a glucozo-6-P, rezultînd un compus cu funcție cetonică și anume ac. 6-fosfogluconolactona, care sub acțiunea unei lactonaze formează acidul 6-fosfogluconic. O nouă etapă de oxidare, sub acțiunea 6-fosfogluconat dehidrogenazei dependentă de NADP, sînt preluați hidrogenii de la C_3, cu formare de acid 3-ceto-6-fosfogluconic, care prin eliminarea

spontană de CO_2 de la funcţia carboxilică a acestui intermediar instabil, formează prima pentoză fosforilată, ribuloza-5-fosfat. $NADPH_2$-ul format este reoxidat la NADP.



glucozo-6-P ac.6-P-gluconolactona



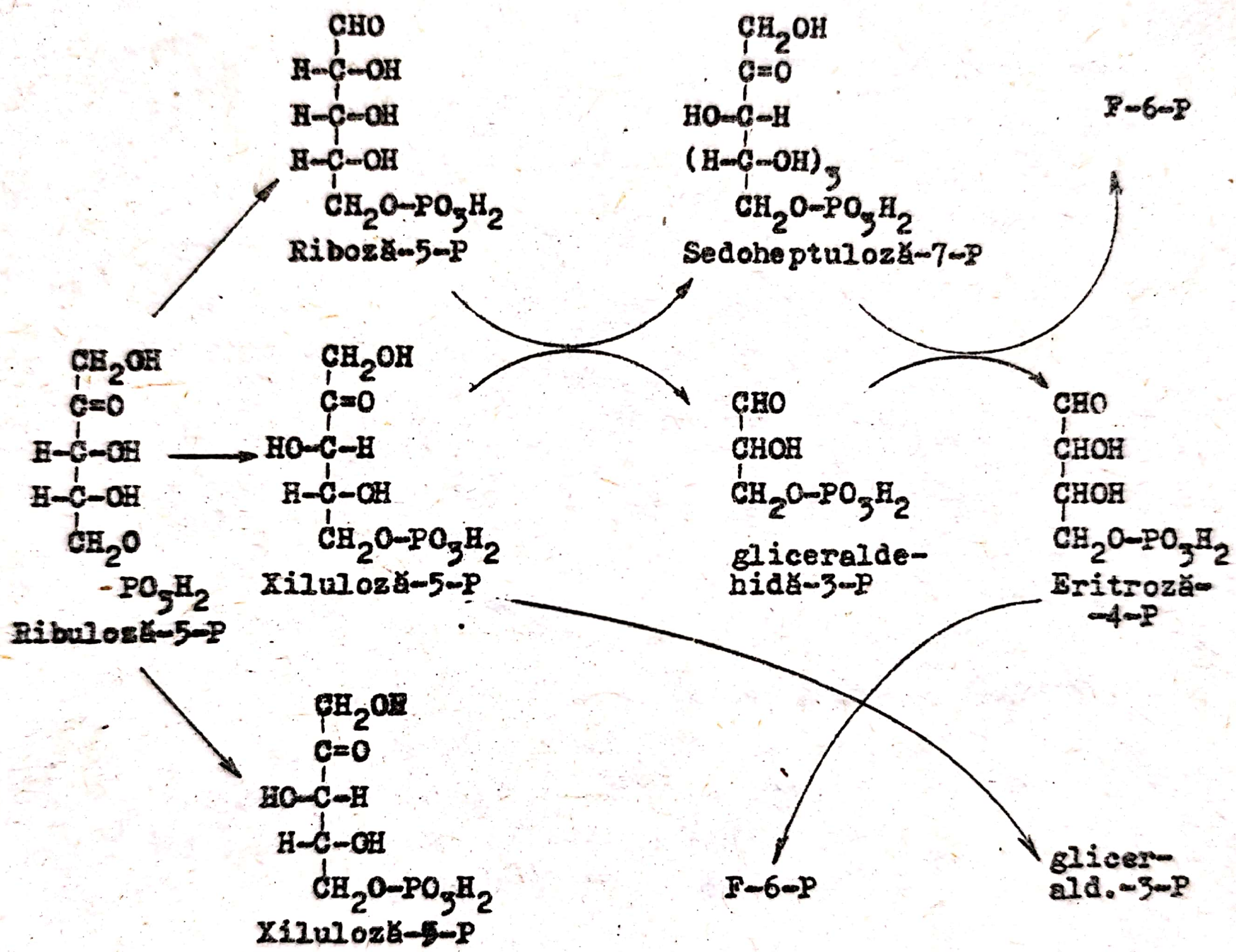
ac.6-P-gluconic ac.3-ceto-6-P-gluconic ribuloză-5-P

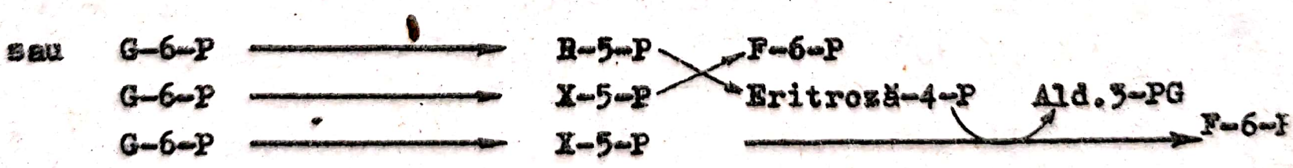
2. Reacţia de izomerizare a pentozelor, şi închiderea şuntului

În această reacţie asistăm la combinarea pentozelor, două cîte două, prin cedarea unei părţi din moleculă unei pentoze celeilalte, pentru formarea intermediarilor. In acest scop are loc izomerizarea şi epimerizarea pentozelor cu formarea de riboză-5-P şi xiluloză-5-P.

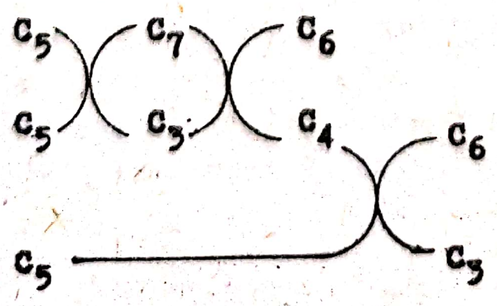
Transcetolaza, a cărei coenzimă este tiaminpirofosfatul, transferă un cetol cu doi carboni, de la xiluloză-5-P pe riboză-5-P cu formare de sedoheptuloză-7-P şi gliceroaldehidă-3-P. In etapa următoare asistăm la o interacţiune între aceşti doi intermediari în care o transaldolază transferă un radical cu 3 atomi de carbon de pe sedoheptuloză pe aldehida 3-P-glicerică rezultînd eritroză-4-P şi fructoză-6-P, care închide ciclul. O a doua transcetolizare, analoagă cu prima, transferă cetolul cu doi carboni de pe xiluloză-5-P pe eritroză-4-P cu formare a unei noi molecule de fructoză-6-P şi a unei molecule de fosfogliceraldehidă. Triozfosfatul format se com-

bină prin acţiunea aldolazei cu o nouă moleculă de triozfosfat, formînd astfel fructoză-1,6-P care va reface fructozo-6-P prin acţiunea 1,6-difosfatazei. Moleculele de fructoză-6-P formate se pot izomeriza în glucozo-6-P, reintrînd din nou în ciclu.





Schimbul de carboni figurează astfel:



Bilanţul transformărilor din acest ciclu poate fi reprezentat astfel: $3\ G-6-P + 6\ NADP \longrightarrow 2\ F-6P +$ gliceraldă.-3-P + $+ 6\ NADPH_2 + 3\ CO_2$

Importanţa şuntului pentoz-fosfaţilor.

Degradarea glucozei pe această cale, în organism, are loc în mod diferit în funcţie de ţesuturi şi organe. Tesutul embrionar foloseşte această cale într-o măsură mai mare decît ţesutul unui organism adult. In ţesutul muscular şi nervos acest ciclu nu este funcţional. Tesutula adipos, pielea, pancreasul, rinichiul şi tiroida îl folosesc într-o proporţie de 10 %, iar ficatul şi cristalinul într-o proporţie de 20 - 40 %, folosindu-l şi pentru acoperirea nevoilor energetice. Globulul roşu matur îl foloseşte cu precădere, funcţionalitatea lui mergînd pînă la 85 %, în timp ce glanda mamară în repaus foloseşte puţin această cale, pentru că în perioada de lactaţie să poată atinge valori de peste 50 %.

Importanţa şuntului rezidă în următoarele:

- In reacţiile de dehidrogenare, are loc o sinteză de $NADPH_2$ care este folosit în procesele de biosinteză reductivă. Astfel intervine în metabolismul glucidic asigurînd dehidrogenarea acidului glucuronic în acid gulonic, deschide o nouă cale în sinteza pentozelor asigurînd trecerea de la glucoză la sorbitol; permite sinteza malatului pornind de la acid piruvic. In sinteza acizilor graşi, el este un cofactor indispensabil trecerii de la crotonil-CoA la butiril-CoA; loacă rol de asemeni în trecerea de la β-hidroxi-β-metil-glutaril-CoA la mevalonat asigurînd astfel sinteza colesterolului. Intervine şi în sinteza hormonilor suprarenali cu punct de plecare scualenul. In sinteza acizilor aminaţi permite fixarea funcţiei aminice pe acidul α-cetoglutaric, reacţie importantă în procesul de dezintoxicare amoniacală. Intervine în metabolismul triptofanului, a fenilalaninei şi în catabolismul bazelor purinice.

- In cursul etapelor intermediare iau naştere compuşi glucidici cu C_3 (fosfogliceraldehida), C_4 (eritrozo-4-P), C_5 (pentozfosfaţi), C_6 (fructoză-6-P) şi C_7 (sedoheptuloză-7-P). Dintre aceştia pentozfosfaţii sînt folosiţi de organism pentru sinteza nucleotidelor, iar fosfogliceraldehida şi fructozo-6-P asigură reintrarea

în calea glicolitică. Prin intermediul xilulozei se stabileşte corelaţia metabolică cu ciclul acizilor uronici.

- Nu consumă oxigen
- Generează CO_2
- Necesită puţine sisteme enzimatice pentru etapele intermediare.
- Datorită faptului că $NADPH_2$ nu poate reda hidrogenii secvenţelor lanţului respirator spre a fi oxidat, nu generează ATP dar nici nu consumă. Nu prezintă deci interes în bilanţul energetic al organismului.

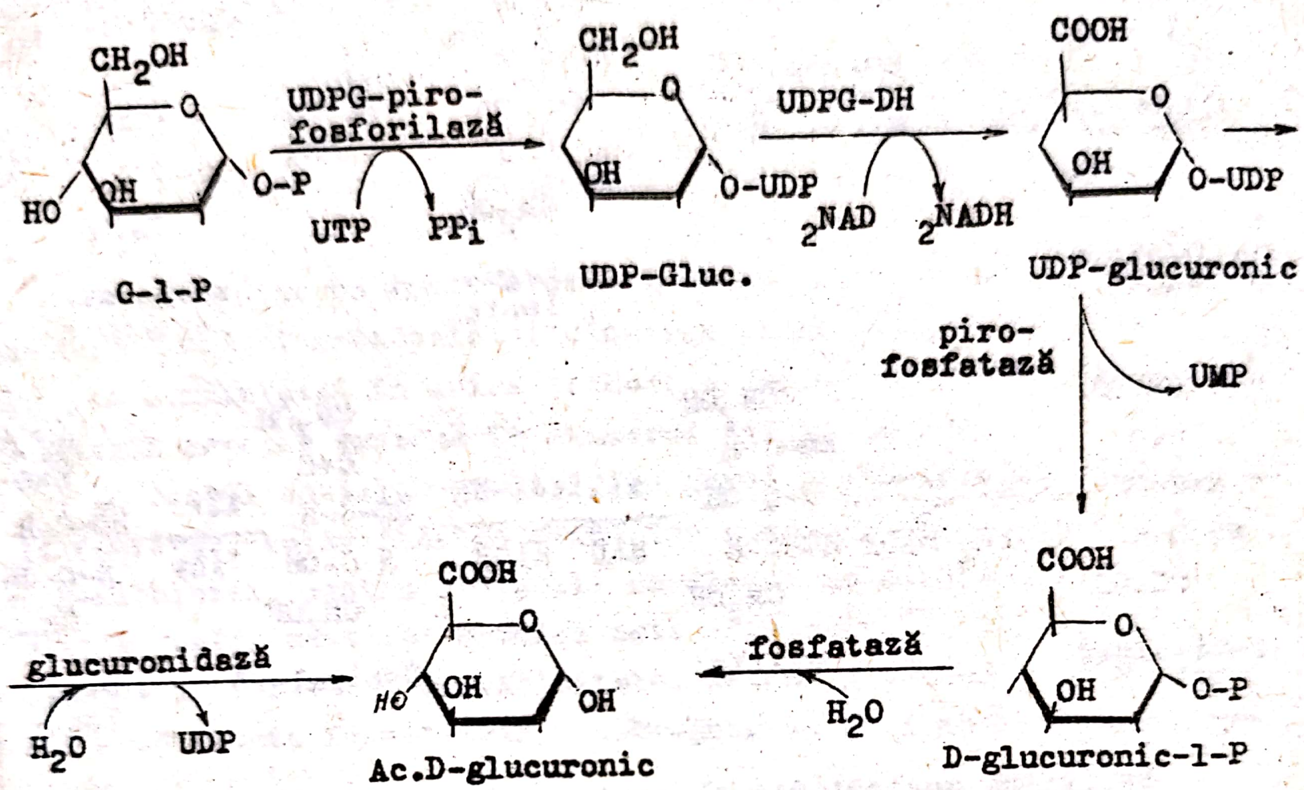
Calea acizilor uronici.

O nouă cale, colaterală, de degradare oxidativă a glucozei, duce la formarea acidului glucuronic şi iduronic ca produşi intermediari. Punctul de plecare îl reprezintă tot stadiul iniţial al glicolizei, substratul reactiv fiind glucozo-1-P. Secvenţa de recţii este următoarea:

1. Biosinteza acidului glucuronic.

Glucozo-1-P, pentru a-şi proteja funcţia cea mai oxidabilă, de la C_1 şi a da posibilitatea de oxidare a funcţiei de alcool primar de la C_6, suferă acţiunea pirofosforilazei în prezenţa de UTP, care pierde radicalul pirofosfat, rezultînd uridindifosfat glucoza (UDPG). Aceasta în prezenţa unei enzime specifice - uridindifosfat-D-glucozdehidrogenază- oxidează într-o primă etapă funcţia de alcool primar de la C_6 în funcţie aldehidică prin cedarea a 2H coenzimei NAD, pentru ca printr-o nouă oxidare la nivelul funcţiei nou create şi în prezenţa aceluiaşi echipament enzimatic, să rezulte o funcţie carboxilică, compusul fiind forma activă a acidului glucuronic sau UDP-acid glucuronic.

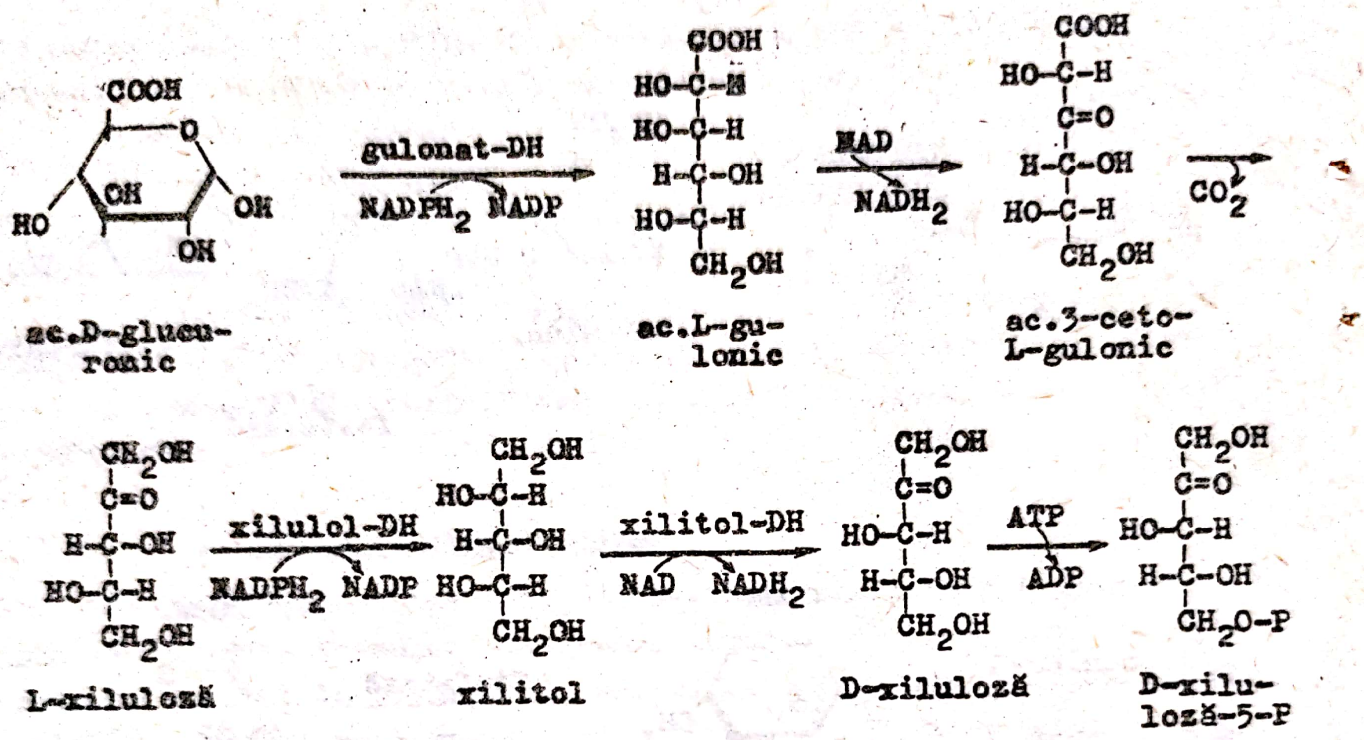
Punerea în libertate a acidului glucuronic se poate realiza fie în prezenţa glucuronil-transferazei şi a unei glucuronidaze, fie prin acţiunea unei pirofosfataze care prin eliminarea de UMP duce la acid D-glucuronic-1-P, pentru ca sub acţiunea fosfatazei să elimine radicalul fosforil sub formă de fosfat anorganic rezultînd acid D-glucuronic.



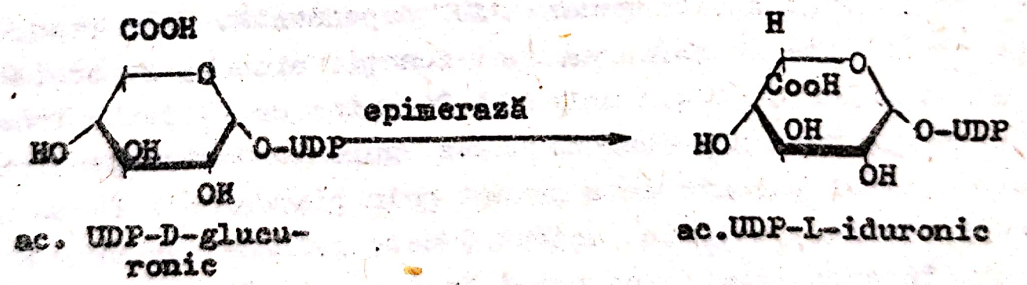
2. Metabolismul acidului glucuronic (reacţia de oxido-reducere

Reducerea acidului D-glucuronic în acid L-gulonic este catalizată de gulonat-dehidrogenaza NADP dependentă. Prin reducerea funcţiei aldehidice cu formarea unei funcţii alcool, se schimbă numerotarea atomilor de C din moleculă începînd cu C_1 de la funcţia COOH. In prezenţa unei noi dehidrogenaze -gulonat-dehidrogenaza NAD dependentă- acidul gulonic este oxidat prin pierderea a 2H de la C_3, formînd un derivat cetonic, acidul 3-ceto-gulonic. Acesta este transformat în organismul uman numai în L-xiluloză prin decarboxilare. Transformarea ulterioară a L-xilulozei are loc tot printr-un mecanism oxido-reducător.

Două enzime dehidrogenazice (L-xilulol-DH NADP dependentă şi xilitol-DH NAD dependentă) reduc L-xiluloza în xilitol pentru ca ulterior să fie oxidată în D-xiluloză. Se realizează astfel conversia unui izomer, L-xiluloza, în alt izomer, D-xiluloză. In etapa următoare asistăm la formarea de D-xiluloz-5-P, care intră în metabolismul general al glucidelor prin calea pentoz-fosfaţilor.



Derivatul nucleotidic al acidului iduronic, se formează plecînd de la acidul UDP-glucuronic sub acţiunea UDP-glucuronic-5-epimeraza, în care NAD joacă rol de acceptor de hidrogen.



Importanţa acizilor uronici

Acidul D-glucuronic, reprezintă forma activă, care participă la reacţiile de detoxifiere a organismului, prin unirea cu compuşi care posedă grupe hidroxil cum este alcoolul, sau substanţe pe care organismul le transformă în compuşi cu funcţii alcoolice (acid salicilic, pregnandiolul) sau fenolii (fenolul, indoxilul). In egală măsură se conjugă cu funcţia carboxilică ataşată nucleului aromatic (ac.benzoic, ac.fenilacetic) şi cu bilirubina directă.

Conjugarea se realizează în modul următor:

UDP-glucuronat $\xrightarrow[\text{R-OH} \quad \text{UDP}]{}$ glucuronosil-OR

Acidul D-glucuronic şi L-iduronic intră în constituţia mucopolizaharidelor, cum este condroitinsulfatul în care raportul dintre cei doi constituenţi principali, galactoză şi acid glucuronic, este de 1:1.

Această cale nu apare evidentă la om decît în urma unui blocaj genetic, blocajul metabolic situîndu-se la nivelul xilitol-DH. Apariţia L-xilulozei în urină traduce incapacitatea organismului de a converti această pentoză în izomerul seriei naturale D.

In ciclul acizilor uronici iau parte pentoze neesterificate cu acid fosforic, esterificarea avînd loc numai în final, după formarea D-xilulozei, pentru a stabili corelaţii metabolice cu şuntul pentozic. Calea acizilor uronici este ireversibilă, iar enzimele implicate au o strictă specificitate, acidul glucuronic fiind singurul acid uronic format prin dehidrogenarea unui nucleotid-difosfohehoză.

Metabolismul mucopolizaharidelor

Prin noţiunea de mucopolizaharide se înţeleg acele complexe glucidoprotidice în constituţia cărora principalul component este hexozamina. Sînt substanţe poliozidice, cu greutate moleculară mare clasificarea lor făcîndu-se după componenta glucidică. Astfel, dacă în constituţia lor, componenta glucidică depăşeşte concentraţia de 4 %, ele se numesc mucoproteine, iar dacă această componentă este mai mică de 4 % primesc denumirea de glicoproteine. Componenta glucidică, care serveşte drept criteriu de diferenţiere este hexozamina

In compoziţia calitativă a acestor două grupe nu există nici o diferenţiere fundamentală, deoarece ambele conţin galactoză, manoză, fucoză, N-acetil-glucozamină, acid sialic şi proteine.

Mucopolizaharidele sînt substanţe care, după deproteinizare cu ajutorul acizilor, percloric sau tricloracetic, trec prin filtru.

Mucopolizaharidele lipsite de acizi uronici şi / sau radical sulfat, dar care pot conţine în schimb acid sialic, se numesc neutre celelalte fiind acide.

Biosinteza mucopolizaharidelor acide-

Unitatea elementară a mucopolizaharidelor este reprezentată de un diholozid rezultat prin unirea hexozaminei cu acizi uronici. Polimerul rezultat din acest diholozid luat de n ori, capătă o greutate moleculară mare, pe care se fixează radicalul sulfat, dînd mucopolizaharidele acide.

Hexozamina reprezintă de fapt derivatul cel mai răspîndit al monozaharidelor şi în special al glucozei şi galactpzei. Se formează din molecula de hexoză la care a fost înlocuită o funcţie hidroxilică de la C_2 cu o grupare aminică, fără a avea loc modificarea scheletului de carbon. Această funcţie este întotdeauna alăturată funcţiei aldehidice din molecula hexozei.

Biosinteza mucopolizaharidelor, cuprinde o succesiune de etape din care distingem:

- Sinteza N-acetilglucozaminei.

Intr-o primă etapă are loc formarea glucozaminei. Sinteza enzimatică a glucozaminei, plecînd de la glucoză a fost studiată de Ghoosh şi colab., care observă transformarea fructozo-6-P în glucozamină-6-P. Deci are loc mai întîi o fosforilare a glucozei sub acţiunea hexokinazei şi a ATP obţinînd glucozo-6-P care izomerizează datorită fosfohexozizomerazei în fructozo-6-P.

Trecerea de la F-6-P la glucozamină-6-P se face printr-o reacţie de transamidare cînd are loc transferarea grupei $-NH_2$ de la gruparea amidică a glutaminei la C_2 al F-6-P. Enzima ce catalizează această reacţie a fost numită L-glutamin-fructozo-6-P-transamidaza (aminotransferază). Energia necesară reacţiei este furnizată numai de ruperea legăturii amidice din glutamină, spre deoasebire de alte reacţii de transfer al azotului amidic al glutaminei la un acceptor, altul decît apa, care necesită ATP. Acest proces joacă un rol important în sinteza mucopolizaharidelor, deoarece inhibiţia activităţii enzimatice împiedecă formarea hexozaminelor.

Intervenţia în reacţie a unei enzime de tipul acilazei, în prezenţa coenzimei A, asigură etapa de acetilare cu formare de N-acetil-glucozamină-6-P.

- Formarea complexului nucleotidic, Hexozamina nu poate intra

în structura mucopolizaharidelor decît sub formă de complexe nucleotidice, ceea ce explică absenţa hexozaminei libere în unele ţesuturi

Cel de al doilea constituent al „ unităţii elementare" este acidul glucuronic activat, fiind alături de glucozamină, elementele fundamentale în structura mucopolizaharidelor. Formarea unităţii dizaharidice sau etapa de conjugare, se realizează prin stabilirea unei legături ozidice între funcţia semiacetalică de la C_1 al acidului glucuronic şi funcţia alcoolică secundară de la C_3 al hexozaminei acetilate. Diholozidul format reprezintă unitatea structurală, fundamentală a mucopolizaharidelor acide. Repetarea lui de n ori duce la formarea unui polimer a cărui catenă este lineară, compus deci din unităţi dizaharidice legate între ele prin punţile 1-4, spre deosebire de legăturile 1-3 din unităţile diholozidice.

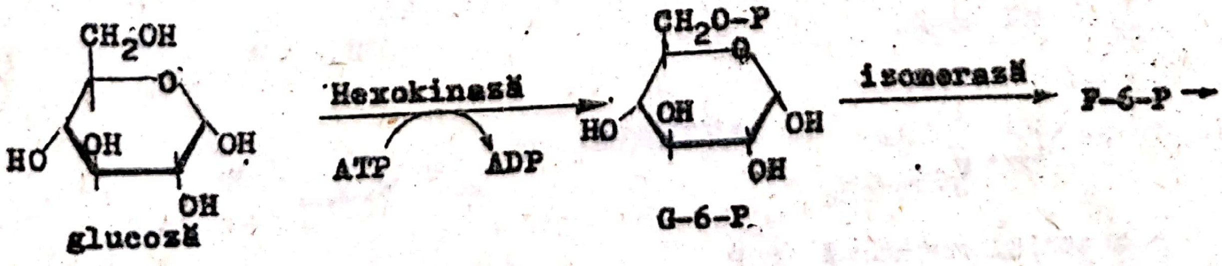
Intr-o ultimă etapă, polimerul format suferă un proces de esterificare, proces care se desfăşoară în prezenţa unui echipament enzimatic complex şi în mod progresiv. Esterificarea are derpt scop fixarea radicalului sulfat pe molecula mucopolizaharidică, fixare zare are loc la nivelul funcţiei hidroxilice de la C_4 sau C_6 a hexpzaminei. Iniţial are loc formarea unui monosulfat, pentru ca în etapele următoare să asistăm la formarea de bi, tri şi polisulfaţi.

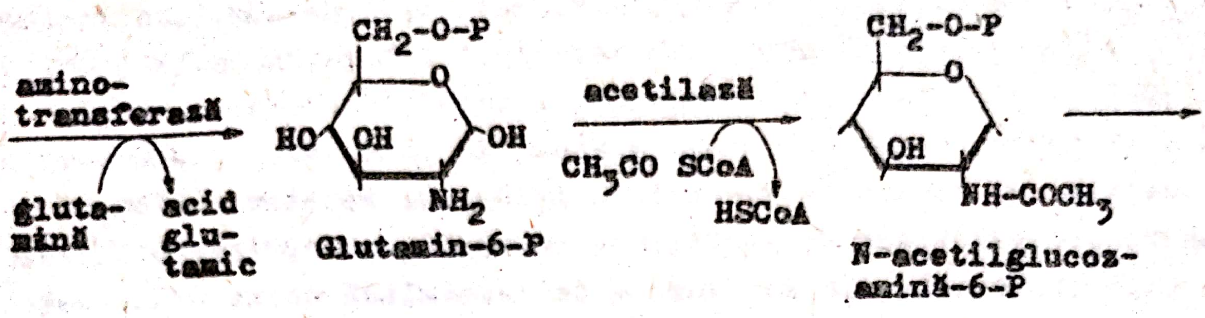
Sursa principală de ioni sulfat sînt aminoacizii de tipul cistinei, cisteinei şi metioninei. In procesul de esterificare, radicalul sulfat intervine sub formă de sulfat activ, adică sub formă de adenozin-3'-fosfat-5'-fosfosulfat, a cărui sinteză este obţinută prin reacţiile catalizate de diferite enzime din ţesuturi.

$$(ATP)\ AMP\sim P\sim P + SO_4^{2-} \rightleftharpoons AMP\text{-}O\text{-}SO_3^{2-} + PP_a$$

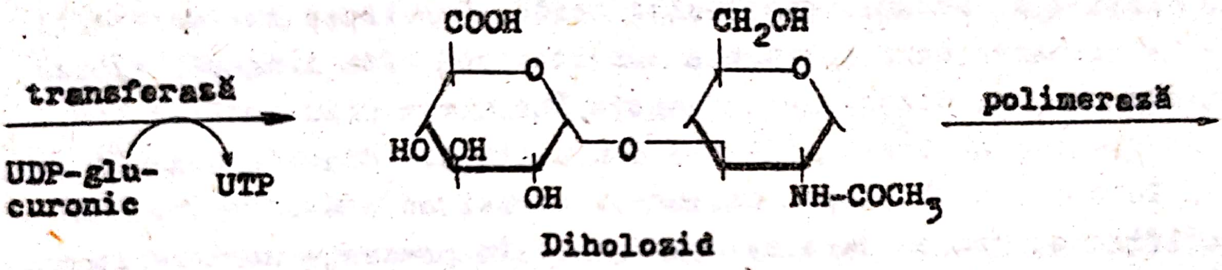
$$AMP\text{-}O\text{-}SO_3^{2-} + ATP \longrightarrow PAPS + ADP$$

I. Biosinteza N-acetilglucozaminei:





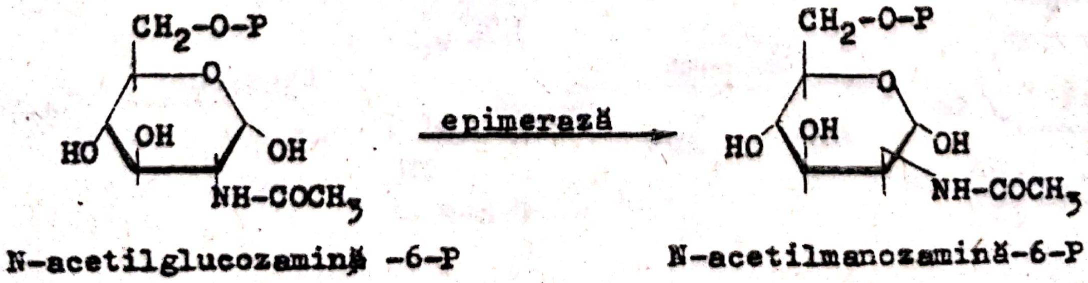
II. Biosinteza complexului nucleotidic:

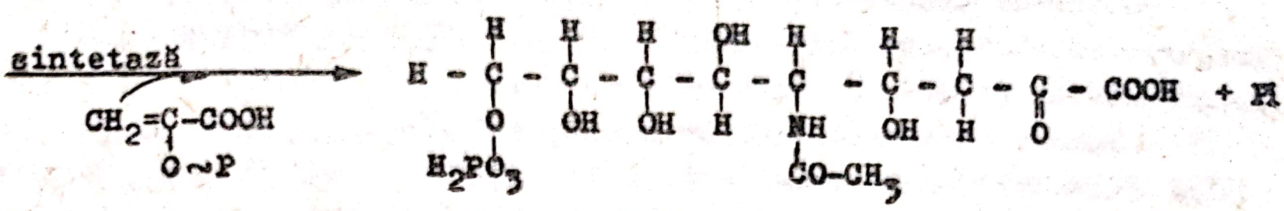


→ (Diholozid)$_n$ —sulfatază→ mucopolizaharid acid
„S" activat

Biosinteza mucopolizaharidelor neutre

In structura acestora, componenta importantă este acidul sialic care se formează printr-o succesiune de reacţii. N-acetil-glucozamina-6-P, sub acţiunea unei epimeraze se transformă în N-acetil-manozamină, deci are loc o inversiune la C_2, pentru ca în prezenţa fosfoenolpiruvatului, sub acţiunea unei enzime de condensare şi în prezenţa unui compus cu grupare tiolică (glutationul) şi ionii de Mg^{++}, să formeze N-acetil-neuraminic-9-P, care ulterior formează acidul sialic.





ac. N-acetilneuraminic-9-P

<u>Reglarea sintezei mucopolizaharidelor</u>

Vitamina A stimulează procesul de esterificare, incorporînd sulfatul activ. In starea de hipovitaminoză C, are loc o creștere a sintezei de mucopolizaharide, dar o scădere a procesului de esterificare cu sulfat activ. Hormonii hipofizari, cresc în general procesul de sinteză, iar cortizonul inhibă acest proces.

Insulina, prin acțiunea sa asupra metabolismului glucidic, scade sinteza mucopolizaharidelor. Procesul de esterificare este mult mai intens în infecții, ca urmare a unui proces de adaptare-apărare, proces care mai poartă numele de „reacție nespecifică universală a mezenchimului". Viteza de metabolizare a mucopolizaharidelor la animale care au depășit vîrsta de un an, este dublă față de noul-născut.

Dintre celulele care participă la procesul de biosinteză a mucopolizaharidelor, mastocitele, fibroblastele, condroblastele, osteoblastele, epiteliile și glandele mucoasei tubului digestiv și uterului reprezintă locul de biosinteză a celor acide. Neuronii, macrofagele pulmonare, celulele foliculilor ovarieni și tiroidieni, lobul anterior al hipofizei, endoteliul vascular și epiteliul tubilor renali, reprezintă locul de sinteză a mucopolizaharidelor neutre

Rezultă că procesul de biosinteză, reprezintă un proces difuz, prezent în interstiții și parenchimuri.

<u>Mucopolizaharide mai importante</u>:

- Acidul hialuronic este un polizaharid format din N-acetilglucozamină și acid glucuronic în proporții echimoleculare, structura fiind lineară. Este o componentă a substanței fundamentale a țesutului conjunctiv, avînd o structură macromoleculară, puternic polimerizată (greutate moleculară pînă la 500.000) și fibrilară.
- Heparina, este formată din glucozamină și acid glucuronic.

Grupările acide ale acidului glucuronic sînt libere, iar gruparea aminică este esterificată cu acid sulfuric. Puterea anticoagulantă ar fi datorată grupării sulfat.

- Acidul condroitin-sulfuric conţine condrozamina şi anume acidul 2-desoxi-2-aminogalactoza, acetilată la gruparea aminică şi esterificată cu acid sulfuric la funcţia alcool primar. Ea este legată glicozidic de acidul condroitinsulfuric.

- Acidul mucoitinsulfuric, are o structură analoagă cu acidul condroitinsulfuric cu deosebirea că în locul galactozaminei conţine glucozamina. Prin unire cu o componentă proteică formează mucina. Ele se găsesc în produsul de secreţie al mucoaselor şi a unor glande: salivare, gastrice etc.

- Substanţele specifice ale grupelor sanguine, au un conţinut glucidic de 40 - 70 % conţinînd galactoză, manoză, acetilglucozamină şi unele din ele fucoză. Raportul D-glucozamină faţă de D-galactozamină este caracteristic fiecărui grup.

Importanţa biologică a mucopolizaharidelor.

Fiziologia şi patologia mucopolizaharidelor sînt dependente de structura lor, de localizarea lor în organism şi de componentele cu care sînt asociate. Ele iau parte la structura tuturor organelor şi ţesuturilor animale. Dintre rolurile pe care le joacă mucopolizaharidele în organism, menţionăm:

- Rol în structura substanţei fundamentale. Substanţa fundamentală reprezintă de fapt un complex de substanţe care alcătuiesc matricea extracelulară şi extrafibrilară a interstiţiilor conjunctivo-vasculare din variate ţesuturi şi organe.

Prin termenul de substanţă fundamentală trebuie înţeles o aglomerare de macromolecule, cristaloizi, apă şi gaze. La baza formării substanţei fundamentale stau în primul rînd legăturile ce se stabilesc între mucopolizaharide şi proteine colagene şi necolagene. Legăturile care se formează şi se desfac între aceste substanţe, precum şi metabolismul particular al fiecărui component, fac din substanţa fundamentală, structura cea mai labilă a interstiţiilor conjunctivo-vasculară. Ea este într-o stare de permanentă transformare, fiind cea mai uşor influenţată de variaţi factori fiziologici

şi patologici care modifică sinteza, metabolismul şi degradarea normală a componentelor mucopolizaharido-proteice.

- Rol în permeabilitatea tisulară. Prin variaţiile de polimerizare şi depolimerizare a mucopolizaharidelor acide din substanţa fundamentală, au loc modificări în permeabilitatea tisulară. Un rol important în procesul permeabilităţii îl joacă şi densitatea sarcinilor electrice negative ale mucopolizaharidelor, date de grupele carboxil şi sulfhidril. Ca urmare mucopolizaharidele ar acţiona ca o răşină schimbătoare de cationi, făcînd din substanţa fundamentală o barieră fiziologică selectiv permeabilă.

- Rol în reţinerea şi eliberarea apei. Acidul hialuronic are o structură asimetrică, o moleculă foarte mare, ceea ce face ca acest compus să reţină o mare cantitate de apă în substanţa fundamentală. Asocierea acidului hialuronic cu proteinele face ca gelul format prin fixarea apei să fie şi mai rezistent. Acidul condroitinsulfuric, avînd o moleculă de 50 de ori mai mică decît acidul hialuronic are o putere de reţinere a apei mai mică. Procesul de hidratare locală sau generală participă la păstrarea homeostaziei substanţei fundamentale.

- Rol în legarea şi eliberarea ionilor. Datorită naturii polianionice a condroitinsulfaţilor, ionii difuzibili sînt captaţi de substanţa fundamentală din fiecare ţesut. Numeroase substanţe în afară de metale şi nemetale pot deveni anionice în urma procesului de sulfatare şi glicuronoconjugare. Avînd o încărcare electrică ele vor fi atrase sau respinse de coloizii substanţei fundamentale putînd, sau nu, trece prin această substanţă. Cartilagiile care conţin cea mai mare parte de condroitinsulfaţi şi puţin acid hialuronic, conţine o mică cantitate de apă dar o densitate mare de sarcini negative- ca urmare ele vor reţine de 7 ori mai mulţi ioni de Ca^{++} şi de 10 ori mai mult Mg^{++} decît plasma.

Cînd în organism apar metale sau metaloizi în concentraţii nefiziologice, acestea pot deplasa competitiv ionii fixaţi pe macromoleculele substanţei fundamentale. In acest sens poate servi ca exemplu intoxicaţia cu Pb cînd acesta deplasează Ca din legăturile cu mucopolizaharidele, formînd complexe patologice în substanţa

fundamentală ce acţionează ca nişte corpi iritanţi. Dacă se administrează Ca în concentraţii mari, acesta intră în competiţie cu Pb, înlocuindu-l, uşurînd astfel eliberarea lui din organism.

- Rol în procesele inflamatorii.

Sub acţiunea unor factori externi s-au oservat modificări importante ale substanţei fundamentale ca urmare a modificării mucopolizaharidelor. Se presupune că există două etape în reacţia de adaptare-apărare în cursul inflamaţiilor. In ambele etape au loc modificări ale mucopolizaharidelor, care influenţează atît posibilitatea de pătrundere a factorilor nocivi în organism cît şi eficienţa mecanismului de adaptare-apărare.

Unele bacterii modifică hemeostazia substanţei fundamentale prin secreţia de hialuronidază, care depolimerizează acidul hialuronic creind condiţiile favorabile pentru difuzarea rapidă a microbilor şi toxinelor în organism.

Organismul răspunde printr-o serie de modificări care duc la limitarea efectului nociv şi distrugerea agentului vătămător (biologic, fizic sau chimic).

Aceste modificări încep prin degradarea mastocitelor cu eliberarea locală de mucopolizaharide, histamină şi serotonină, sub a căror acţiune se produce edemul, congestia şi afluxul granulocitar. Aceasta are ca efect o sinteză crescută de acid hialuronic şi glicoproteine.

Pe lîngă aceste modificări locale, apar şi modificări umorale ale mucopolizaharidelor. De exemplu în faza iniţială a inflamaţiei se produce o creştere a glicoproteinelor în special a seromucoidului care este considerat ca test de activare a cuplului hipofizo-corticosuprarenal.

Creşterea glicoproteinelor este însoţită de creşterea valorilor serice a aşa numiţilor "reactanţi de fază acută" - fibrinogen şi proteina C reactivă. Mucopolizaharidele sînt implicate şi în mecanismul patologic al modificărilor alergice în cursul inflamaţiilor. Se consideră în general că sinteza crescută de mucopolizaharide creşte rezistenţa organismului. Evoluţia procesului inflamator depinde de calitatea şi cantitatea mucopolizaharidelor locale de capacitatea de sinteză şi degradare şi de legătura cu proteinele

Gliconeogeneza

Gliconeogeneza reprezintă capacitatea ficatului de a sintetiza glicogenul din compuşi neglucidici: compuşi neazotaţi, proteine şi lipide.

1. Gliconeogeneza din compuşi neazotaţi ca acid piruvic şi acid lactic, este posibilă datorită prezenţei a două grupe de enzime: una care cuprinde enzime comune gliconeogenezei şi glicolizei şi a doua alcătuită din enzime specifice acestui proces, respectiv piruvatcarboxilaza, fosfoenolpiruvat-carboxikinaza, fructozo-1,6-difosfataza şi glucozo-6-fosfataza.

Cînd concentraţia în ATP creşte, activitatea citrat sintetazei este inhibată, ca urmare oxalacetatul nu se cuplează cu acetil-CoA, crescînd nivelul acesteia, care va activa piruvatcarboxilaza orientînd oxalacetatul spre sinteza de acid fosfoenolpiruvic şi deci de glucoză.

Valoarea raportului GTP/GDP, depinde strict de cea a raportului ATP/ADP, ceasta însemnînd un control indirect adenilic şi asupra activităţii fosfoenolpiruvat-carboxikinazei. Cînd concentraţia ATP creşte, activitatea acestei enzime este stimulată şi deci asistăm la sinteza de acid fosfoenolpiruvic.

Rezultatul activităţii acestor enzime este deci conversiunea fosfoenolpiruvatului, ceea ce permite ocolirea barierei energetice de la nivelul piruvatkinazei, realizîndu-se astfel o economie de două legături macroergice.

Fructozo-1,6-difosfataza, activată de prezenţa precursorilor gliconeogenezei, în special de acid lactic, asigură pasajul fructozo-1,6-difosfatului la fructozo-6-P, cu eliberare de fosfat anorganic. Prin acest proces, activitatea fosfofructokinazei este înlocuită printr-o enzimă specifică.

Glucozo-6-fosfataza, reprezintă ultima enzimă specifică, care transformă glucozo-6-P în glucoză şi fosfat anorganic.

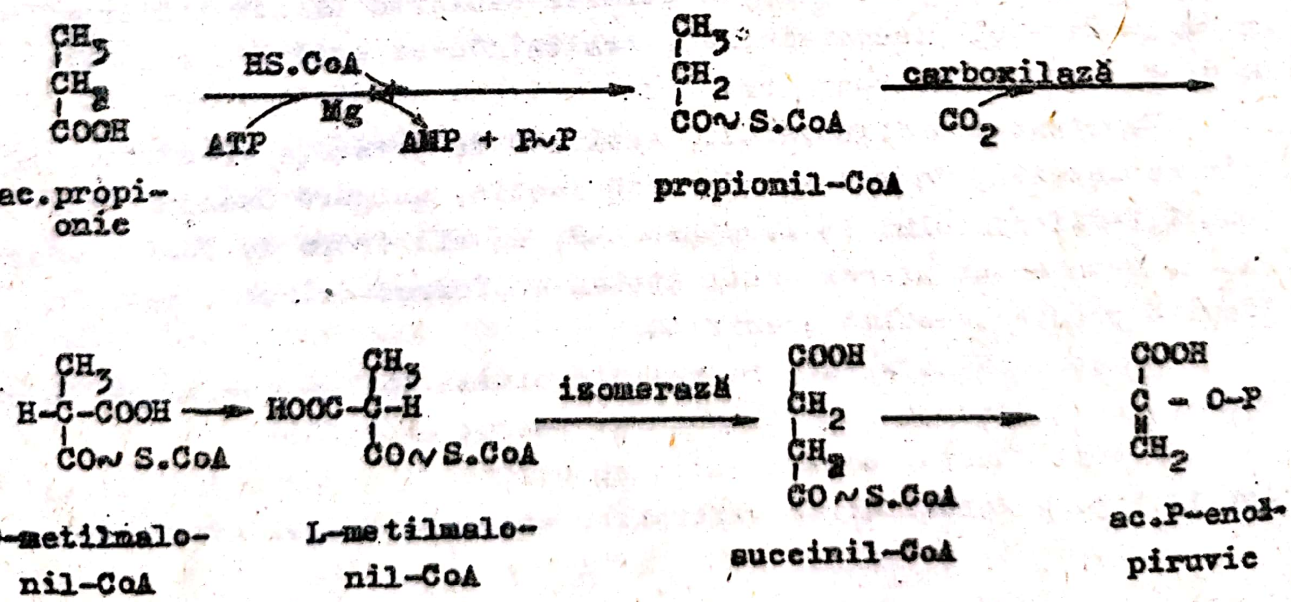
Astfel ficatul este capabil să utilizeze o parte din acidul lactic pentru constituirea rezervelor sale glucidice. Acesta apare

în cantităţi sporite, în urma unui efort muscular de mare intensitate sau de lungă durată.

2. Glicoreogeneza din proteine, respectiv aminoacizi glicoformatori, este asigurată în special în diabet şi în timpul tratamentului cu hormoni corticoizi hiperglicemianţi.

O parte din aceştia (acid aspartic, alanină, serină, glicocol, cisteină, acid glutamic, prolina, arginina şi histidina) în catabolism (transaminare) duc la acid oxalacetic sau acid piruvic, cetoacizi care apar în timpul degr adării glucidelor.

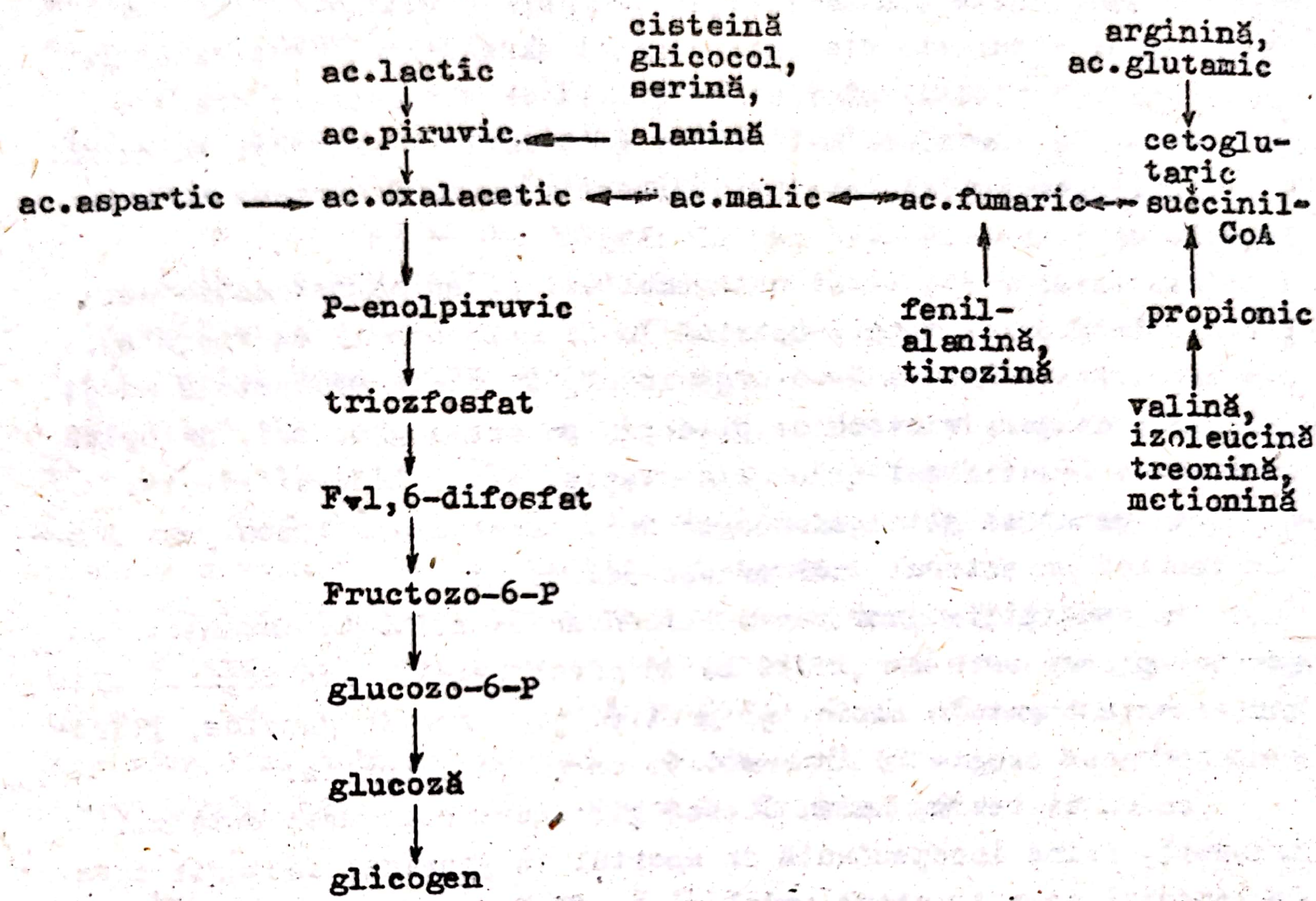
O altă parte (valina, izoleucina, treonina şi metionina) pot duce la formarea de glicogen prin intermediul acidului propionic. Acesta, printr-o reacţie de activare, în prezenţa HS-CoA şi a ATP duce la formarea de propionil-CoA. Enzima răspunzătoare fiind o tiokinază şi ionii de Mg^{++}. Apoi, sub acţiunea propionil-CoA-carboxilazei, a cărei grupare activă este biotina, a CO_2 şi ATP are loc activarea CO_2 şi formarea de metilmalonil-CoA, izomerul D. D-metilmalonil-CoA este transformată în stereoizomerul L-metilmalonil-CoA sub acţiunea unei racemaze. Printr-o reacţie de izomerizare, rezultă succinil-CoA, care prin intermediul ultimilor constituenţi ai ciclului Krebs, conduce la fosfoenolpiruvat şi deci posibilitatea de sinteză a glicogenului.



ac.propionic propionil-CoA

D-metilmalonil-CoA L-metilmalonil-CoA succinil-CoA ac.P-enolpiruvic

Schema generală a procesului de gliconeogeneză din acizi aminaţi este următoarea:



3. Gliconeogeneza din lipide, nu are loc decît pentru fragmentul de glicerină. El este fosforilat sub acţiunea unei glicerokinaze şi în prezenţa de ATP în acid glicerofosforic, care se transformă ulterior în dihidroxiacetonfosfat, trioză care se poate transforma uşor în glucoză.

Gliconeogeneza din acizi graşi, reprezintă o cale neeconomică, deoarece utilizarea lor în acest proces, presupune degradarea acestora cu eliberare de acetil-CoA, care ulterior prin ciclul Krebs ajunge la CO_2 şi H_2O. Atomul de C din CO_2 rezultat din această ardere completă, prin cuplare cu fragmente cu doi atomi de carbon,

formează acid piruvic, participînd astfel la formarea de glucoză.

Ficatul este singurul organ care are o astfel de funcţie; substratele rezultate din catabolismul glucidelor, protidelor şi lipidelor constituind un fond metabolic ce serveşte la sinteza glicogenului, sursa cea mai mobilă şi directă a glucozei sanguine.

Glicogenogeneza, prezintă diferite grade de intensitate în funcţie de starea normală sau patologică.

In cazul desvoltării ontogenetice, glicogenoneogeneze este absentă în ficatul fetal, apărînd în primele stadii de viaţă postnatală. Aceasta înseamnă că organismul, în viaţa postnatală nu-şi mai poate asigura sinteza de glicogen pe seama glucozei, datorită unui aport insuficient prin alimentaţie, asigurîndu-şi rezerva de glicogen pe seama glicogenoneogenezei. Acest comportament ontogenetic îmbracă caracterul unui proces adaptativ.

In condiţiile unui regim alimentar echilibrat, intensitatea acestui proces este menţinută la un nivel bazal. Dacă regimul alimentar este bogat în lipide şi protide şi sărac în glucide, glicogenoneogeneza creşte în intensitate ca şi în inaniţie.

La un diabetic, intensitatea glicogenoneogenezei este mult crescută, fiind independentă de aportul în glucide; factorii care declanşează această stare patologică, fără justificare biologică, sînt fie lipsa insulinei, fie excesul de glucocorticoizi care se pare că acţionează prin intermediul unui mecanism de control genetic al enzimelor glicogenoneogenezei.

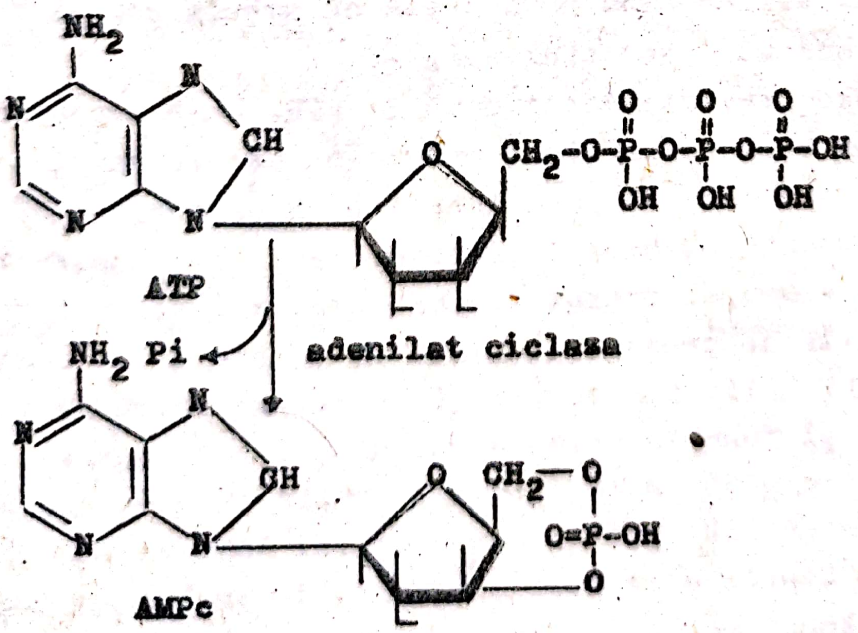
Reglarea metabolismului glucidic.

La reglarea metabolismului glucidic participă două procese strîns legate între ele: reglarea la nivel celular şi reglarea hormonală a glicemiei.

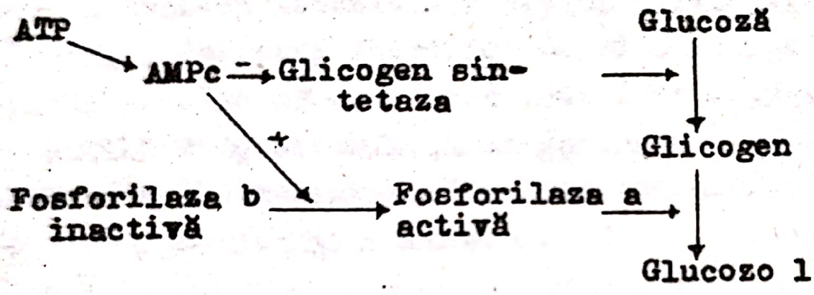
Reglarea la nivel celular, se realizează prin reglarea enzimatică care îmbracă trei aspecte: inducţia şi represia enzimelor, transformarea unei enzime dintr-o formă inactivă într-o formă activă şi modificarea afinităţii enzimelor faţă de substrat.

Inducţia sau represia enzimelor. Glucoza şi insulina induc sinteza unor enzime implicate în metabolismul glucozei (glucokinaza, fosfofructokinaza, piruvatkinaza, etc) sau în sinteza glicogenului (glicogensintetaza). In acelaşi timp, glucoza şi insulina represează sinteza enzimelor din procesul gliconeogenezei (piruvat carboxilaza, PEP-carboxilaza). Sinteza enzimelor gliconeogenezei este indusă de hormonii glicocorticoizi şi foame.

Conversia formei inactive a unei enzime în forma şi activă. Fosforilaza, care catalizează desprinderea unui rest de glucoză din glicogen, se găseşte sub formă de fosforilază b inactivă, care sub acţiunea unui stimul hormonal (adrenalină, glucagon) mediat de sistemul adenilatciclază-AMPc, trece în fosforilază a, activă.



De fapt adrenalina acţionează prin activarea adenilatciclazei care determină sinteza de AMPc, iar aceasta la rîndul său activează fosforilaza. Procesul este mult mai complex, în sensul că AMPc se leagă de o fosforilază-kinază-kinază (o kinază secundară) care determină activarea fosforilaz-b-kinazei; aceasta la rîndul ei catalizează trecerea fosforilazei b inactive în fosforilază a activă. Schematic reglarea sintezei şi degradarea glicogenului se prezintă astfel:



Activarea fosforilazei şi inactivarea glicogensintetazei se petrec în acelaşi timp, ceea ce înseamnă că degradarea şi sinteza glicogenului nu se petrec în acelaşi timp, fapt ce constituie un important aspect al reglării metabolismului glicogenului.

Coordonarea celor două procese metabolice este asigurată în primul rînd prin faptul că ambele sînt sensibile la concentraţia celulară de AMPc, iar în al doilea rînd prin aceea că ambele căi sînt dependente de aceiaşi enzimă - proteinkinaza -,

Piruvatdehidrogenaza, este dependentă de ATP. Dacă concentraţia de ATP este mare, PDH este fosforilată printr-o reacţie catalizată de PDH-kinaza, formă sub care ea este inactivă. Reactivarea PDH este catalizată de piruvatdehidrogenaza-fosfatază, care catalizează îndepărtarea hidrolitică a grupei fosfat inhibitoare. Această reacţie este puternic stimulată de prezenţa ionilor de calciu şi de concentraţia crescută de ADP. Atît kinaza cît şi fosfataza intră în structura complexului PDH şi funcţionează ca subunităţi reglatoare.,

Izocitricodehidrogenaza, este activată de ADP care determină dimerizarea enzimei, formă sub care ea este activă. NADH-ul inhibă activitatea enzimatică deoarece produce scindarea dimerului în două subunităţi monomere inactive.

$$\text{Izocitricodehidrogenază inactivă} \xrightarrow[\text{NADH}]{\text{ADP}} \text{Izocitricodehidrogenază activă}$$

Modificarea afinităţii enzimei pentru substrat, se produce prin ataşarea unui compus pe suprafaţa apoenzimei. Aceasta duce la modificarea conformaţiei proteinei, împedicînd fixarea substratului şi deci modificînd viteza reacţiei catalizate (efect alosteric).

Modificarea activităţii enzimatice va avea drept urmare modificarea fluxului metaboliţilor în calea respectivă de degradare. Astfel piruvat carboxilaza este activată alosteric de acetil-CoA. Acetil-CoA se formează din piruvat şi pentru deplasarea ei mai departe este necesar acidul oxalacetic, de aceea ea va stimula sinteza acestuia din piruvat sub acţiunea piruvat carboxilazei. Activitatea piruvat carboxilazei de către acetil-CoA formată din oxidarea acizilor graşi ar ajuta la explicarea efectului acizilor graşi liberi în stimularea gliconeogenezei.

Fosfofructokinaza, ocupă o poziţie cheie în reglarea glicolizei Ea este inhibată de către citrat şi ATP şi activată de AMP. In ficat sub acţiunea adenilatciclazei are loc reacţia: ATP + AMP $\rightleftharpoons$ 2 ADP

Cînd ATP-ul este utilizat în procese consumatoare de energie concentraţia de AMP şi ADP va creşte şi în cazul în care concentraţia citratului este scăzută, activitatea fosfofructokinazei va fi stimulată. Invers, cînd concentraţia de ATP este crescută, fosfofructokinaza va fi inhibată iar glicoliza va fi reprimată. Acest mecanism poate regla fluxul produşilor glicolizei înainte ca aceştia să intre în ciclul lui Krebs.

Reglarea hormonală a glicemiei. Glucoza din sînge provine din glucide alimentare, prin degradarea glicogenului hepatic (glicogenoliză) şi alţi compuşi (aminoacizi glucoformatori, glicerol precum şi alţi produşi de degradare ai glucozei cum este acidul lactic).

Celulele ţesuturilor extrahepatice nu sînt permeabile pentru glucoză; acest fapt constituie principalul factor care reglează pătrunderea glucozei în aceste celule. Membrana celulei hepatice este permeabilă pentru glucoză şi din acest motiv pătrunderea glucozei şi eliberarea ei din glicogenul hepatic sînt catalizate de activitatea

unor enzime cu rol limitant. Activitatea acestor enzime este dependentă de prezenţa unor hormoni cu acţiune hipoglicemiantă (insulina) şi hiperglicemiantă (adrenalina, glucagonul, cortizonul, ACTH-ul şi hormonul de creştere).

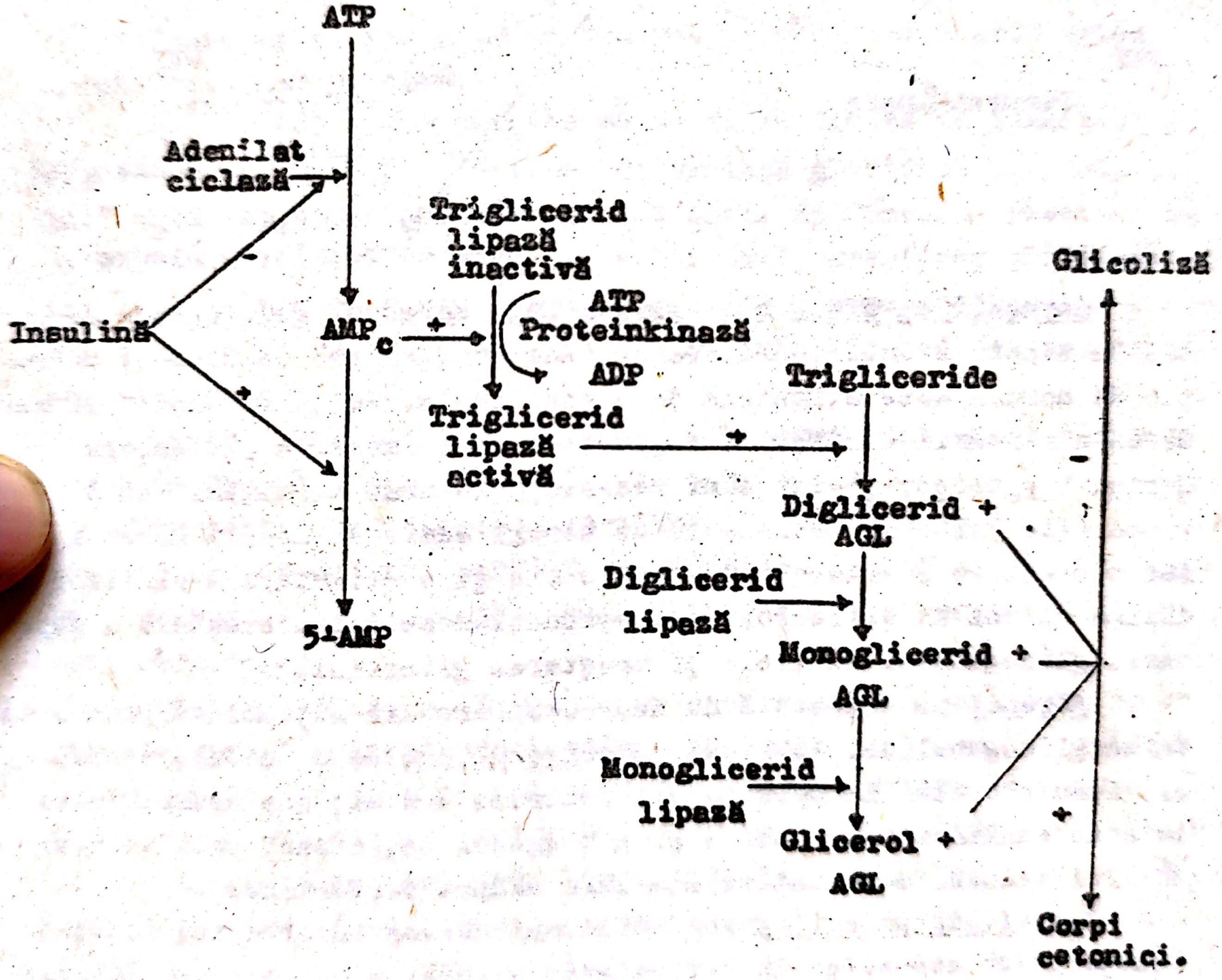
Insulina este secretată de celulele beta ale insulelor lui Langerhans din pancreas. Secreţia ei este stimulată de o serie de factori cum ar fi: concentraţia glucozei din sînge (creşterea glicemiei determină creşterea secreţiei de insulină) unii aminoacizi (leucina, arginina) unii agenţi beta adrenergici, factori intestinali (gastrine, pancreozimina, secretina) hormoni hipoglicemianţi (ACTH, glucagon, hormoni glicocorticoizi) produc creşterea secreţiei de insulină atît prin hiperglicemia determinată cît şi printr-o acţiune directă asupra celulelor beta din pancreas. Unii din aceşti factori (adrenalina,glucagonul) acţionează prin intermediul celui de al doilea mesager (AMPc).

Prin creşterea secreţiei de insulină sau prin administrarea ei se produce scăderea glicemiei, creşterea glicogenului hepatic, scăderea acizilor graşi liberi din sînge, scăderea sintezei corpilor cetonici, creşterea coeficientului respirator, scăderea fosfaţilor anorganici din sînge, scăderea potasiului seric, scăderea nivelului aminoacizilor din sînge şi creşterea sintezei de NADPH.

La nivelul muşchilor şi ţesutului adipos, insulina favorizează pătrunderea glucozei prin membrana celulară, stimulînd toate căile de utilizare a glucozei (depozitarea glicogenului, şuntul pentozofosforic, avînd ca rezultat creşterea producerii de NADPH, creşterea consumului de oxigen şi formarea de CO_2) creşterea sintezei de acizi graşi, etc.

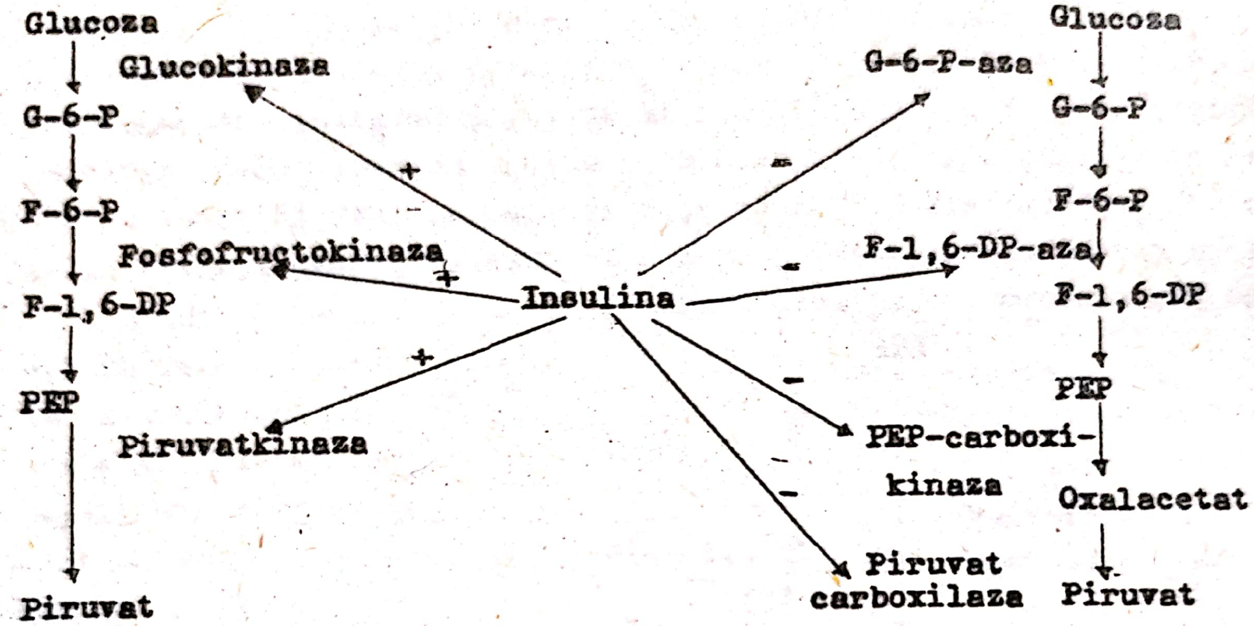
Pătrunderea crescută a glucozei în ţesutul adipos, favorizată de insulină, duce la o producţie accelerată de alfa-glicerofosfat, ceea ce facilitează esterificarea de acizi graşi şi depunerea de trigliceride în celulele adipoase, iar nivelul acizilor graşi liberi din celulele adipoase va scădea. Acest efect este foarte important deoarece acumularea de acizi graşi liberi favorizează sinteza corpilor cetonici, stimularea gliconeogenezei şi blocarea glicolizei.

Insulina produce scăderea mobilisării de acizi graşi liberi şi prin scăderea concentraţiei de AMPc din celulele adipoase, compus care stimulează lipoliza. Scindarea legăturii acizi graşi glicerol din poziţia alfa se realizează prin intervenţia trigliceridlipazei a cărei activitate este controlată de numeroşi hormoni. AMPc, prin intermediul proteinkinazei, converteşte lipaza inactivă în forma sa activă şi la rîndul ei scindează primul acid gras şi probabil şi pe al doilea din structura trigliceridului.



Insulina poate interveni la nivelul ţesutului adipos şi prin acţiunea ei directă asupra unor enzime. Astfel ea produce activarea hexokinazei, enzimă care catalizează fosforilarea glucozei. In ficat insulina are rol în inducerea sintezei de enzime cu rol în degradarea

glucidelor (GK,FFK,PK) şi represia simultană a enzimelor cu rol în gluconeogeneză (piruvat carboxilaza, PEP-carboxilaza).



Hormonii cu efect hiperglicemiant. Hormonul de creştere, secretat de hipofiza anterioară are acţiune antagonistă insulinei. Secreţia de hormon este stimulată de hipoglicemie. Acţiunea constă în scăderea utilizării periferice a glucozei şi stimularea gluconeogenezei. Hormonii glucocorticoizi sînt secretaţi în urma stimulării cu ACTH (secreţia lui este declanşată de hipoglicemie). Aceşti hormoni produc o creştere a catabolismului proteic şi o stimulare a sintezei de enzime cu rol în gliconeogeneză, producînd astfel o creştere a depunerii glicogenului în ficat şi creşterea glicemiei.

Adrenalina secretată de medulosuprarenală acţionează prin activarea glicogenolizei în ficat. Glucagonul, produs de celulele alfa ale insulelor lui Langerhans din pancreas are acţiune asemănătoare cu a adrenalinei. Adrenalina şi glucagonul acţionează prin intermediul sistemului adenilatciclază-AMPc asupra fosforilazei.

Rolul sistemului nervos. Sistemul nervos intervenind în toate reacţiile de stress şi în activitatea glandelor cu secreţie internă, intervine indirect şi în reglarea metabolismului glucidic.

Tulburările metabolismului glucidic

Prin noţiunea de glicemie se înţelege concentraţia în limite fiziologice a glucozei din sînge, care este cuprinsă între 0,9 - 1,10 g ‰. Cînd cantitatea de glucoză scade sub această valoare, avem hipoglicemia, iar creşterea peste aceste limite fiziologice se numeşte hiperglicemie. Aceasta este însoţită de glucozurie, cînd valoarea glucozei în sînge a depăşit 1,7 g ‰, cifră ce reprezintă pragul renal de eliminare a glucozei. Variaţiile glicemiei se pot datora unor cauze fiziologice sau pot fi modificări patologice tranzitorii sau permanente.

Hipoglicemia fiziologică poate fi întîlnită în inaniţie, maldigestie, malabsorbţie. O stare de carenţă glucidică nu poate fi întîlnită. In urma inaniţiei apar o serie de fenomene reactive ca reducerea utilizării periferice a glucozei, creşterea gliconeogenezei şi apariţia de corpi cetonici ca urmare a metabolismului crescut a acizilor graşi mobilizaţi din depozite în vederea acopririi nevoilor energetice.

Hiperglicemia fiziologică apare în urma unui aport alimentar bogat în glucide, dar şi în stările emoţionale.

Variaţiile patologice tranzitorii apar după gemoragii, intoxicaţii cu adrenalină, morfină, cafeină, stricnină şi oxid de carbon, precum şi în meningite, encefalite, comoţia cerebrală sau tumori cerebrale.

Diabetul esteo o afecţiune prin excelenţă biochimică, ce se caracterizează prin hiperglicemie permanentă, glicozurie, acidoză şi cetonurie, la care se mai adaugă poliuria, polifagia, uneori bulimia, precum şi alte tulburări care interesează toate metabolismele. Simptomul iniţial este hiperglicemia, ca urmare a lipsei de insulină, care, dacă depăşeşte pragul renal, este însoţită de glicozurie ce atrage după sine poliuria, adică eliminarea unei cantităţi mari de urină. Drept consecinţă a poliuriei este ingestia de cantităţi mari de apă, adică polidipsia. In urma neutilizării şi eliminării glucozei, apare o foame permanentă care necesită ingerarea unor cantităţi mari de alimente, este polifagia. In afară de meta-

bolismul glucidic, mai este interesat şi metabolismul lipidic şi protidic. Corpii cetonici (acetona, acidul acetilacetic şi acidul β-hidroxibutiric) sînt o consecinţă a unui metabolism lipidic perturbat; apar cînd hiperglicemia este sub glicemia critică. De aici şi conduita terapeutică potrivit căreia nu trebuie să coborîm glicemia, prin administrare de insulină, sub glicemia critică.

Cînd pragul renal de eliminare a glucozei este coborît, avem diabetul renal, care se traduce prin glicozurie şi prin absenţa completă a celorlalte semne ale diabetului.

<u>Enzimopatii ale metabolismului glucidic</u>.

Tulburările metabolismului intermediar al glucidelor se datoresc unor defecte în activitatea unor enzime specifice, care pot fi dobîndite sau congenitale. Ele sînt răspunzătoare de producerea unor afecţiuni dintre care cele mai importante sînt glicogenozele, tulburările congenitale ale monozaharidelor (glucoză, fructoză şi galactoză) şi mucopolizaharidoze.

Glicogenozele sau policariile glicogenice se datoresc unui deficit parţial sau total în activitatea enzimelor implicate în sinteza sau degradarea glicogenului, avînd drept consecinţă acumularea de glicogen în unele ţesuturi sau organe: ficat, inimă, rinichi şi muşchi. Ele pot fi generalizate sau localizate numai la un ţesut sau organ.

Mucopolizaharidozele, formează o grupă de maladii ereditare care se caracterizează prin deficit în activitatea unui sistem enzimatic implicat în degradarea mucopolizaharidelor. Ca urmare are loc o acumulare de mucopolizaharide incomplet degradate în unele ţesuturi şi urină, însoţită de simptome clinice specifice.

Fructozuria - în afară de cea alimentară, care este tranzitorie,- se datoreşte fie unui defect în activitatea fructokinazei fie a frutoaldolazei. In primul caz, intoleranţa la fructoză este totală, fructoza nu mai este transformată în fructoză-1-P, fiind eliminată în urină sub formă de fructoză liberă. Această afecţiune nu este sensibilă la insulină. Este o afecţiune benignă, care nu prezintă nici un simptom.

Deficitul în fructoaldolază se traduce printr-o acumulare de fructozo-1-P. Este o afecţiune congenitală, familială.

Galactozemia congenitală este o dezordine metabolică manifestată la copii şi caracterizată prin incapacitatea de utilizare a galactozei, care se acumulează în plasmă şi prin eliminare în urină. Ea apare imediat după naştere, odată cu începerea alimentaţiei cu lapte. Dacă laptele - deci sursa de galactoză - este înlăturat din alimentaţie, ameliorarea simptomelor se face rapid, dacă nu, atunci se agravează, afecţiunea fiind însoţită de toate simpomele caracteristice, sfîrşind cu apariţia unei cataracte bilaterale şi întîrziere mintală.

Administrarea de galactoză la copii galactozemici, antrenează acumularea de galactoză-1-P în hematii spre deosebire de cei normali la care acest proces nu are loc. Acumularea se datoreşte absenţei congenitale a enzimei galactozo-1-P uridiltransferaza. In această afecţiune, se poate efectua conversia galactozei în galactoză-1-P, dar nu şi incorporarea acestuia în derivaţi uridinnucleotidici. In aceste condiţii galactoza se acumulează în ţesuturi. Celelalte enzime implicate în metabolismul galactozei sînt active în limite normale. Numai uridiltransferaza prezintă defecte de activitate în ficat, cristalin, hematii şi leucocite. S-a constatat că părinţii copiilor galactozemici au o activitate uridiltransferazică în eritrocite, inferioară subiecţilor normali.

Galactozemia este deci o maladie congenitală, probabil datorită unei mutaţii, afectînd o singură enzimă din metabolismul galactozei.

Cînd subiecţii galactozemici, ating o vîrstă adultă, capătă o oarecare capacitate de a utiliza în parte galactoza ingerată, prin una sau mai multe căi care nu implică transformarea galactozo-1-P în UDP-galactoză. La adultul galactozemic, o parte din galactoza ingerată nu apare în urină ci se constată o eliminare de acid glucuronic, galactoza fiind şi ea un procursor a acestuia.

LIPIDE

Lipidele sînt substanţe organice, larg răspîndite în celula vie, caracterizate prin eterogenitatea structurii şi a proprietăţii principaliilor constituienţi. Sînt complet insolubile în apă şi solubile în solvenţi organici, diferitele tipuri de lipide deosebindu-se prin gradul lor de solubilitate în diferiţi solvenţi.

Lipidele, pot fi înpărţite după mai multe criterii. Astfel, din punct de vedere funcţional se împart în:

- lipide de rezervă, care se găsesc în ţesutul adipos
- lipide citoplasmatice, ce pot varia numai în funcţie de natura ţesutului,

Din punct de vedere chimic, lipidele sînt esteri ai polialcoolilor cu acizi graşi superiori. Ele conţin în structura lor pe lîngă C,H,O şi N,P, sau S.

Studiul lipidelor presupune cunoaşterea în primul rînd a componentelor, adică a acizilor graşi şi alcoolilor corespunzători.

<u>Acizii</u> <u>graşi</u> <u>din</u> <u>structura</u> <u>lipidelor</u> sînt saturaţi (cu catenă liniară şi ramificată), nesaturaţi (cu una sau mai multe duble legături), acizi ciclici şi oxiacizi sau acizi graşi hidroxilici (saturaţi şi nesaturaţi).

Acizii graşi cu catenă liniară sînt cu patru pînă la 30 atomi de carbon, fiind cu un număr par la cei mai mulţi acizi din grăsimile naturale.Mai frecvent în structura lipidelor de origine animală şi vegetală se întîlnesc acizii: oleic, palmitic şi stearic.

Acizii graşi saturaţi cu catenă liniară mai importanţi sînt:

Ac. butiric	$CH_3-(CH_2)_2-COOH$
Ac. capronic	$CH_3-(CH_2)_4-COOH$
Ac. caprilic	$CH_3-(CH_2)_6-COOH$
Ac. caprinic	$CH_3-(CH_2)_8-COOH$
Ac. lauric	$CH_3-(CH_2)_{10}-COOH$
Ac. miristic	$CH_3-(CH_2)_{12}-COOH$
Ac. palmitic	$CH_3-(CH_2)_{14}-COOH$
Ac. Stearic	$CH_3-(CH_2)_{16}-COOH$
Ac. arahidic	$CH_3-(CH_2)_{18}-COOH$
Ac. behenic	$CH_3-(CH_2)_{20}-COOH$
Ac. lignoceric	$CH_3-(CH_2)_{22}-COOH$

Acizii graşi saturaţi cu catenă ramificată, mai răspîndiţi în natură sînt:

Ac. izobutiric $\begin{matrix} CH_3 \searrow \\ CH_3 \nearrow \end{matrix} CH{-}COOH$

Ac. izovalerianic $\begin{matrix} CH_3 \searrow \\ CH_3 \nearrow \end{matrix} CH{-}CH_2{-}COOH$

Acizii graşi nesaturaţi mai importanţi cu o singură dublă legătură sînt:

Ac. miristoleic	$CH_3{-}(CH_2)_3{-}CH{=}CH{-}(CH_2)_7{-}COOH$
Ac. palmitoleic	$CH_3{-}(CH_2)_5{-}CH{=}CH{-}(CH_2)_7{-}COOH$
Ac. oleic	$CH_3{-}(CH_2)_7{-}CH{=}CH{-}(CH_2)_7{-}COOH$
Ac. nervonic	$CH_3{-}(CH_2)_7{-}CH{=}CH{-}(CH_2)_{13}{-}COOH$

Acizii graşi nesaturaţi cu mai multe duble legături sînt:

$CH_3{-}(CH_2)_4{-}CH{=}CH{-}CH_2{-}CH{=}CH{-}(CH_2)_7{-}COOH$.

Ac. linolic sau linoleic

$CH_3{-}CH_2{-}CH{=}CH$
$\quad CH_2{-}CH{=}CH{-}CH_2{-}CH{=}CH{-}(CH_2)_7{-}COOH$

Ac. linolenic

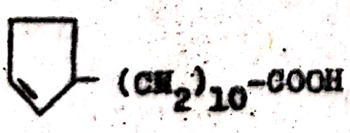
$CH_3{-}(CH_2)_4{-}CH$
$\quad CH{-}CH_2{-}CH{=}CH$
$\quad\quad CH_2{-}CH$
$\quad\quad\quad CH{-}CH_2{-}CH{-}CH_2{-}CH{=}CH{-}(CH_2)_3{-}COOH$

Ac. arahidonic.

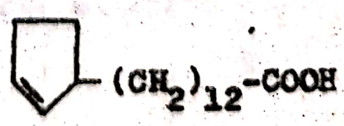
Oxiacizii au pe lîngă gruparea carboxilică şi una sau două grupări hidroxilice. Dintre aceştia cei mai importanţi sînt:

$CH_3{-}(CH_2)_{10}{-}CHOH{-}COOH$	Ac. hidroxilauric
$CH_3{-}(CH_2)_{21}{-}CHOH{-}COOH$	Ac. cerebronic.
$CH_3{-}(CH_2)_7{-}CH{=}CH{-}(CH_2)_{12}{-}CHOH{-}COOH$	Ac. hidroxinervonic.

Acizii graşi ciclici întîlniţi mai des în structura grăsimilor sînt:



Ac. hidnocarpic

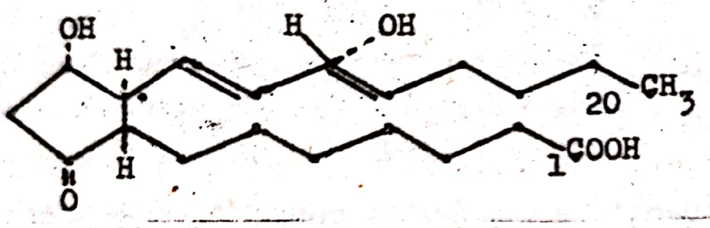


Ac. chaulmoogric

Prostaglandinele sînt acizi grași ciclici care se găsesc în lichidul seminal și în veziculele seminale; au activitate hormonală, micșorează presiunea arterială, excită musculatura netedă (uterină și intestinală). Au de asemeni acțiune inhibitorie asupra cedării de acizi grași din țesutul adipos (cedarea de acizi grași fiind stimulată de adrenalină și glucagon).

In structura lor intră acizi grași cu 20 atomi de carbon, avînd în moleculă un ciclu pentanic între C_8 și C_{12}, apoi două grupări OH la C_{11} și C_{15} iar la C_9 are o grupare cetonică.

$C_{20}H_{34}O_5$



Prostaglandine E

<u>Alcoolii din structura lipidelor.</u>

Alcoolii monohidroxilici, care se găsesc în special în cerurile naturale provin din acizii grași superiori. De ex. alcoolul cetilic $CH_3-(CH_2)_{14}-CH_2OH$ este corespunzător acidului palmitic, iar alcoolul stearilic $CH_3-(CH_2)_{16}-CH_2OH$ acidului stearic.

Alcooli, cu mai multe grupe hidroxil (- OH) mai importanți sînt:

<u>glicerolul</u> (glicerina) este un corespondent de bază al grăsimilor simple în structura cărora intră sub formă de esteri cu acizii grași (gliceride), esterul acidului fosforic (glicerofosfatul).

Din punct de vedere biochimic o importanță deosebită o au produșii de oxidare ai glicerolului:

Glicerol	Ald. glicerică	Dioxiacetona	Ac. gliceric
CH_2-OH	CH_2-OH	CH_2OH	CH_2OH
$CH-OH$	$CH-OH$	$C{=}O$	$CH-OH$
CH_2-OH	CHO	CH_2OH	$COOH$

Esterificarea glicerolului cu H_3PO_4 conduce la esteri fosforici iar cu acizi grași la gliceride (simple și mixte):

$CH_2-O-PO_3H_2$
$CH-OH$
CH_2OH Ac. glicerofosforic

$CH_2-O-CO-R$
$CH-OH$
CH_2-OH Monoglicerid (izomer)

Aminoalcooli

Dintre componentele glicerofosfolipidelor avem următorii aminoalcooli mai importanţi:

colamina sau etanolamina, care se formează prin decarboxilarea serinei.

$$\begin{matrix} CH_2-OH \\ CH-NH_2 \\ COOH \end{matrix} \xrightarrow{-CO_2} \begin{matrix} CH_2-OH \\ CH_2-NH_2 \end{matrix}$$

Serina   Colamina

colina este o bază cuaternară de amoniu a colaminei complet metilată la azot.

$$\begin{matrix} CH_2-OH \\ CH_2-NH_2 \end{matrix} \xrightarrow{CH_3} \left[\begin{matrix} CH_2OH & & CH_3 \\ CH_2-N^{+} & - & CH_3 \\ & & CH_3 \end{matrix}\right] OH^{-}$$

Colamina   Colina

Esterificarea colinei poate duce la acetilcolină.

$$\left[\begin{matrix} CH_2-OH & & CH_3 \\ CH_2-N^{+} & - & CH_3 \\ & & CH_3 \end{matrix}\right] OH^{-} \xrightarrow{CH_3-CO\sim SCoA \quad HS.CoA} \begin{matrix} CH_2-O-CO-CH_3 \\ CH_2-N^{+}\equiv(CH_3)_3OH \end{matrix}$$

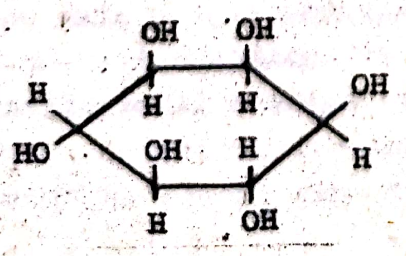
Sfingozina este un aminoalcool superior, dihidroxilat, nesaturat, care intră în structura lipidelor complexe. Funcţia de alcool secundar din molecula sfingozinei este liberă în sfingolipide iar funcţia de alcool primar este legată de fosforilcolină (în sfingomielină) sau de o oză (în cerebrozide)

$$CH_3-(CH_2)_{12}-CH=CH-\underset{OH}{CH}-\underset{NH_2}{CH}-CH_2OH$$

Sfingozina

Alcooli ciclici

Cel mai des alcool ciclic întîlnit este inozitolul care intră în structura inozitolfosfatidelor.



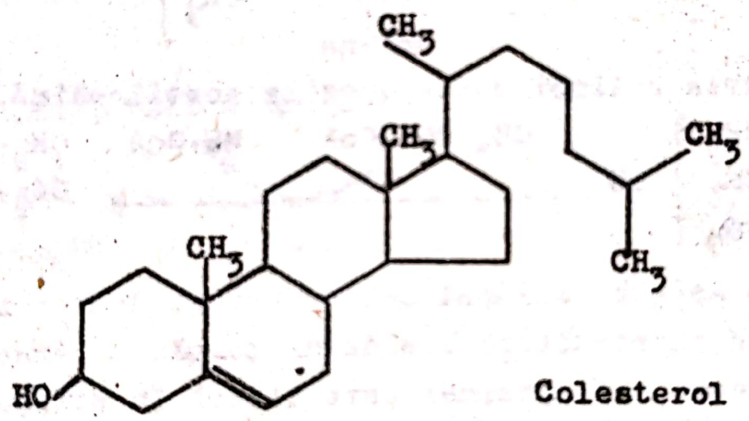
Inozitol (Esterificat cu H_3PO_4 formează ac. fitic.)

Sterolii.

Sînt substanţe care au una sau mai multe grupări -OH fixate de un inel ciclopentano-perhidro-fenantrenic. Se pot găsi şi sub formă de esteri ai acizilor graşi formînd steride. Sterolii sînt formaţi dintr-un nucleu alcătuit din trei cicluri hexagonale condensate de tip fenantrenic şi unul pentagonal.

Toţi sterolii conţin o grupare -OH secundară, la C_3 o dublă legătură Δ^{5}. Gruparea OH din colesterol este orientată la fel şi catena laterală legată la C_{17} şi cele 2 grupări metil angulare.

Cei mai importanţi steroli din ţesuturile animale sînt: colesterolul şi coprosterolul.



Colesterol

In ceea ce priveşte clasificarea lipidelor nu există un criteriu unic de înpărţire a acestora. In general, lipidele sînt clasificate în lipide simple şi lipide complexe. Lipidele complexe la rîndul lor se înpart în funcţie de alcoolul esterificat cu acizi graşi şi în acest caz întîlnim o categorie de lipide care au în structura lor glicerolul (glicerofosfolipide) şi o altă categorie în structura cărora intră sfingozina (sfingolipide).

După componenta în fosfor lipidele mai pot fi clasificate în fosfolipide şi glicolipide.

- Lipide
  - simple
    - grăsimi
    - ceruri
    - steride
    - etolide
  - complexe
    - glicerofosfolipide
      - acizi fosfatidici
      - cardiolipide
      - cefaline
      - lecitine
      - serinfosfolipide
      - acetalfosfolipide (plasmalogene)
      - inozitfosfatide
    - sfingolipide
      - sfingofosfolipide (sfingomielina)
      - sfingoglicolipide (cerebrozide,gangliozide)
      - lipoproteide.

Lipidele simple

Grăsimile.

Grăsimile neutre sau gliceridele sînt esterii glicerolului cu acizii grași. Cele mai răspîndite gliceride sînt trigliceridele din țesutul animal și vegetal.

Glicerolul sau glicerina se poate esterifica cu una, două sau trei molecule ale aceluiași acid gras. Cînd se esterifică cu trei molecule ale aceluiași acid gras, formează trigliceride simple; iar cînd fiecare din cele trei grupe -OH ale glicerolului se esterifică cu un alt acid gras, formează trigliceride mixte.

Monoglicerid	Diglicerid	Triglicerid simplu
CH_2-O-CO-R	CH_2-O-CO-R	CH_2-O-CO-R
CH -OH	CH -O-CO-R	CH -O-CO-R
CH_2-OH	CH_2-OH	CH_2-O-CO-R

Cel mai des se întîlnesc trigliceride simple de tipul tripalmitinei sau tristearinei.

In gliceridele mixte, glicerina esterifică cu doi sau trei acizi grași diferiți, formînd compuși cu forme izomere, după poziția ocupată de acidul gras în molecula glicerolului.

$$\begin{array}{l} CH_2-O-CO-C_{17}H_{35} \\ CH\ -O-CO-C_{15}H_{31} \\ CH_2-O-CO-C_{15}H_{31} \end{array} \qquad \begin{array}{l} CH_2-O-CO-C_{15}H_{31} \\ CH\ -O-CO-C_{17}H_{31} \\ CH_2-O-CO-C_{15}H_{31} \end{array} \qquad \begin{array}{l} CH_2-O-CO-(CH_2)_{14}-CH_3 \\ CH\ -O-CO-(CH_2)_{16}-CH_3 \\ CH_2-O-CO-(CH_2)_7-CH \\ \qquad\quad CH_3-(CH_2)_7-CH \end{array}$$

Stearodipalmitina (formă asimetrică) Stearodipalmitina (formă simetrică) Palmito-stearo-oleină

Cînd glicerolul este esterificat cu trei molecule de acizi grași diferiți, pot exista trei forme izomere.

Proprietăți fizice

Dintre proprietățile fizice ale grăsimilor, mai importante sînt:

-emulsionarea- grăsimile au proprietatea de a se desface în picături mici. Stabilizarea emulsiilor se face prin adăugarea de săruri biliare, acizi biliari, proteine (numiți agenți emulsionanți). Pe această proprietate se bazează digestia și mecanismul de absorbție a grăsimilor.

-structura asimetrică a unor gliceride le conferă proprietatea optică.

Proprietățile chimice

Grăsimile se descompun în prezența aerului, prin oxidarea acizilor grași, formînd substanțe cu miros neplăcut și gust iute (oxiacizi, aldehide și cetode). Această oxidare este cunoscută sub denumirea de " rîncezirea " grăsimilor.

Grăsimile neutre pot hidrolisa în prezența alcalilor sau a acizilor minerali cu formarea de glicerină și acid gras (reacție de saponificare)

Pentru caracterizarea grăsimilor se folosește, indicele de iod de saponificare și de aciditate.

Cerurile.

Ceridele (ceruri) se formează prin esterificarea unui alcool superior monovalent și un acid gras superior. Cerurile naturale sînt în general amestecuri de mai mulți esteri. Ele sînt larg răspîndite în regnul vegetal unde formează straturi de protecție la fructe și frunze și în regnul animal unde cele mai cunoscute sînt: ceara de albine, ceara solidă și lichidă din grăsimea de cașalot și lanolina.

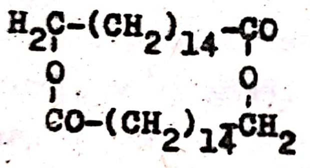
Ceara de albine, este un amestec de palmitat de miricil 33 % acizi superiori liberi 13,5 % şi hidrocarburi 12 %. Lanolina, conţine steroli în stare liberă sau esterificată. Ea prezintă proprietatea de a lega o cantitate mare de apă.

Steride.

Steridele sînt derivaţi ai sterolilor la care gruparea alcoolică este esterificată cu acizi graşi superiori în special cu acid palmitic. Sînt substanţe insolubile în apă, foarte solubile în eter şi cloroform. Cele mai importante steride sînt cele care au la bază colesterol şi ergosterol.

Etolide.

Sînt lipide speciale ce se găsesc în ceara unor conifere, fiind formate prin esterificarea a două molecule de acid-alcool. Cele mai răspîndite etolide sînt cele ale acidului hidroxilauric şi a acidului 16-hidroxi-palmitic.

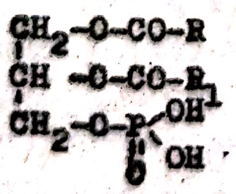


Etolid.

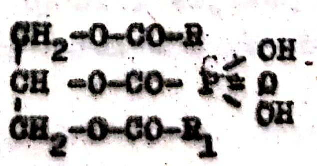
Lipide complexe.

Glicerofosfatide sau glicerofosfolipide, au o structură complexă, punînd în libertate prin hidroliză, glicerina, acizi graşi superiori, acid ortofosforic iar unele din ele şi o bază azotată, un aminoacid sau un alcool ciclic.

Acizii fosfatidici conţin în molecula lor, glicerină, acizi graşi şi un rest de acid fosforic. In funcţie de poziţia de fixare a restului de acid fosforic vom întîlni acizi alfa fosfatidici şi beta fosfatidici



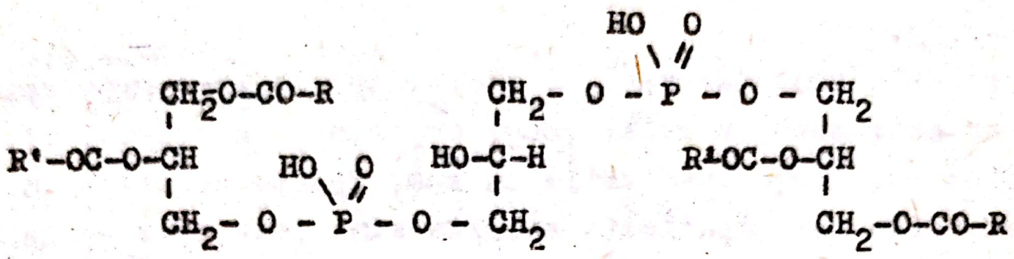
Ac alfa glicero fosforic



Ac. beta glicero fosforic

Cardiolipina.

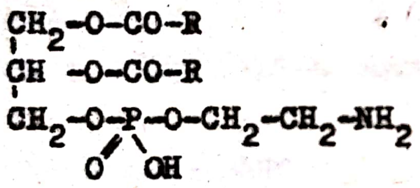
Este un fosfatid izolat din mușchiul cardiac, constituit din trei molecule de glicerol legate prin două molecule de acid fosforic.



Cardiolipina

Etanolaminfosfolipide (cefaline)

Componentele structurale ale cefalinelor sînt: glicerina, două molecule de acizi grași superiori, etanolamina și acidul fosforic.

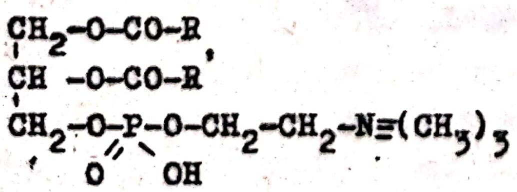


Cefalina

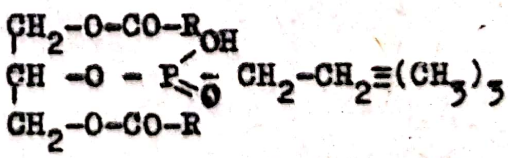
Se găsesc în țesuturile animale alături de lecitine. Prezintă proprietăți fizice, chimice și biologice asemănătoare cu a lecitinelor.

Colinfosfatidele (lecitinele)

Sînt cei mai răspîndiți în natură alături de cefaline. In structura lor intră glicerina, acizii grași, colina și acidul fosforic. Ele pot fi de tip alfa și beta în funcție de esterificarea cu acid fosforic în poziția alfa și beta. Datorită prezenței în moleculă a unui atom de carbon asimetric, colinfosfatidele naturale sînt optic active.



alfa colinfosfatid



beta colinfosfolipid

Acizii graşi care intră în structura colinfosfolipidelor sînt: acidul oleic, stearic, palmitic, arahidonic şi linoleic. Colinfosfatidele sînt componente labile cu o mare reactivitate şi rol biologic important, datorită prezenţei dublelor legături din structura acizilor graşi nesaturaţi. Lecitinaza, scindează hidrolitic lecitina, punînd în libertate acidul gras nesaturat cu formare de lizolecitină sau lizocolinfosfolipid. Lecitinele sînt substanţe solubile în metanol, etanol,cloroform; cu apa formează soluţii coloidale uşor colorate.

Serinfosfolipide.

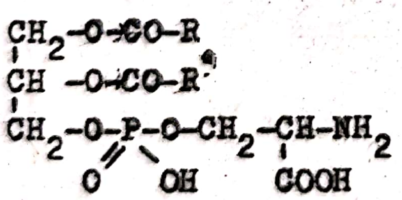
Se găsesc în ţesutul nervos, ficat şi muşchi. Acizii graşi care intră în structura lor sînt reprezentaţi de acidul stearic şi oleic. Ca structură se aseamănă cu cefalinele numai că în locul etanolaminei se află serina.

Acetalfosfatide.

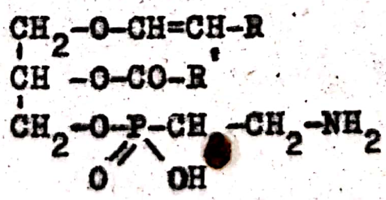
Acetalfosfolipidele sau plasmalogenii au structura lor formată din glicerină, acid gras, aldehida unui acid gras, acid fosforic şi etanolamină.

Inozitfosfatide.

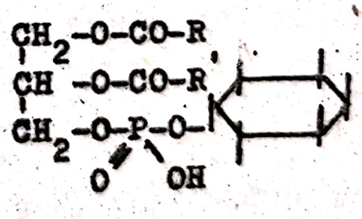
In structura acestora intră glicerina, acizi graşi superiori, acid fosforic şi un alcool ciclic, inozitolul, care se găseşte sub formă de izomer optic activ. Acidul fosforic, poate esterifica 1-3 grupe -OH din molecula inozitolului, obţinîndu-se mono, di şi trifosfoinozide.



Serinfosfolipid



Acetalfosfolipid

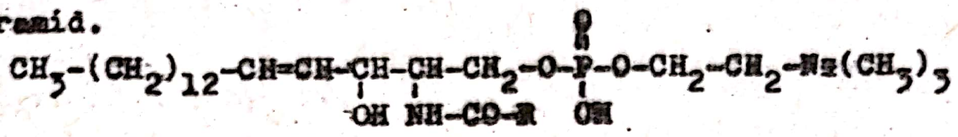


Inozitfosfolipid

Sfingolipide.

Sfingozina, care reprezintă principala bază a sfingolipidelor, de natură animală se leagă prin grupare amidică de molecula unui acid gras (palmitic, lignoceric, nervonic) iar prin funcţia alcoolică primară de acidul fosforic esterificat cu colina, formînd astfel molecule de sfingolipid şi anume sfingomielina.

Sfingozina esterificată cu un acid gras formează molecula de ceramid.



Sfingomielina

Sfingolipidele sînt substanţe insolubile în eter şi alcool etilic la rece, dar solubile în benzen, acetat de etil şi alcool la cald; sînt optic active.

Acizii grasi care intră în compoziţia sfingofosfolipidelor sînt acizi saturaţi (palmitic, stearic,)behenic sau lignoceric) şi acizi graşi nesaturaţi (nervonic sau oleic).

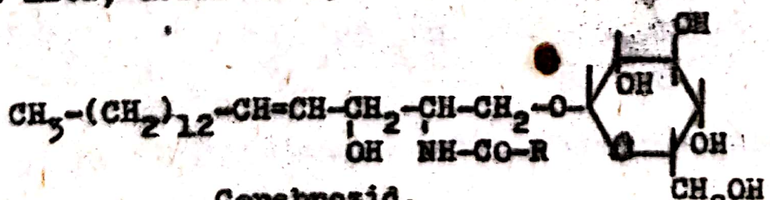
Glicolipide

Cerebrozidele nu au în structură acid fosforic, fiind constituite dintr-un acid gras, sfingozină şi o hexoză, de obicei galactoza sau chiar glucoza .Legătura cu hexoza o formează gruparea alcoolică primară a sfingozinei.

Cerebrozidele se găsesc în cantitate mai mare în creierul vertebratelor, unde sînt reprezentate aproape exclusiv prin beta-galactozil-ceramide, a căror acizi graşi au 24 atomi de carbon. In celelalte ţesuturi animale, cerebrozidele sînt constituite din glucoză, care diferă între ele prin natura acidului gras: Astfel avem:

-cerazină în structura căreia intră ac. lignoceric .
-cerebrona " " " ac cerebronic
-nervona " " " ac nervonic

Alături de aceşti acizi graşi se pot găsi, însă în cantităţi foarte mici, acizi cu 23-26 atomi de carbon



Cerebrozid.

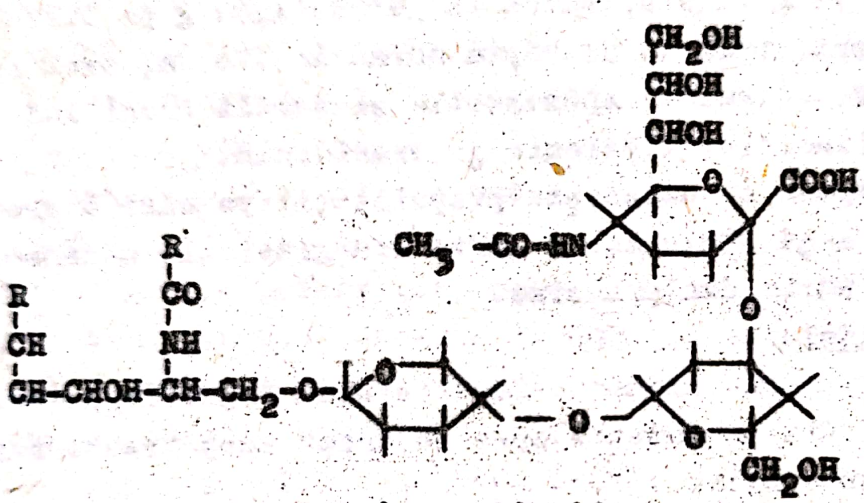
Gangliozidele.

Cel mai complex grup de glicosfingolipide este grupul gangliozidelor,care se găsesc în cantitate mare în celulele ganglionare.

Structura lor este formată din: sfingozină, acizi graşi,(deci

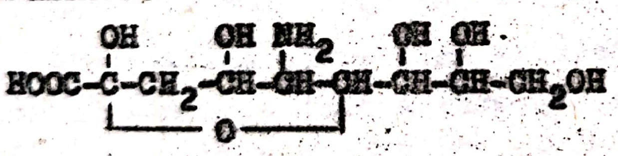
un ceramid) trei molecule de glucide (glucoză, galactoză şi acid N-acetil neuraminic).

Diversele glicozide pot fi formate, mai ales cele din creierul uman, din amestecuri de gangliozide cu conţinut variabil de acid stearic sau hexoze. Gangliozidele se mai numesc şi mucolipide.



Structura unui gangliozid

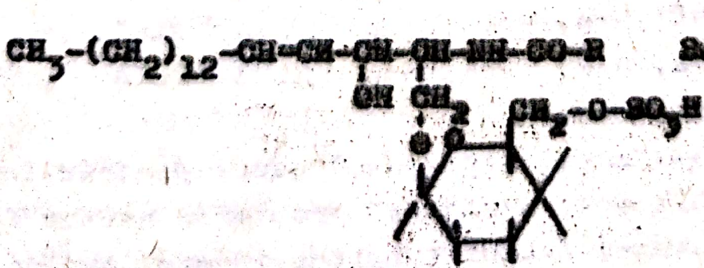
Acidul sialic din gangliozidele umane este acidul N-acetil-neuraminic.



Ac. neuraminic

Sulfatide.

Acestea sînt lipide complexe cu sulf, care pot fi considerate ca derivaţi ai cerebrozidelor, deoarece mai au faţă de acestea, o gruparea OH din poziţia 6 a galactozei esterificată cu H_2SO_4. Uneori pot conţine în structură şi fosfor.



Sulfatid

METABOLISMUL LIPIDIC

Lipidele din organism provin din două surse: exogenă și endogenă. Originea exogenă este cea mai importantă din punct de vedere cantitativ. Ea este reprezentată de grăsimile conținute în diferite alimente care constituie regimul alimentar normal. Aportul necesar de grăsimi este de 75 g zilnic, adică în jur de 1,25 g pe kilocorp.

Organismul poate trăi cu un regim sărac în lipide, dacă se asigură un minimum de vitamine liposolubile și acizii grași indispensabili, ca acidul linoleic, linolenic și arahidonic.

Originea endogenă se datorește proprietății pe care o are organismul animal de a-și sintetiza o parte din grăsimile necesare din glucide și mai puțin din proteine.

Digestia lipidelor

Lipidele ajunse prin alimente în tractusul digestiv, suferă o serie de modificări fizico-chimice care au drept scop transformarea lor în produși de absorbție.

In cavitatea bucală, lipidele nu suferă nici o transformare chimică, deoarece în salivă nu se găsește nici un ferment care să acționeze asupra lipidelor.

In cavitatea gastrică, grăsimile gata emulsionate (din lapte și gălbenuș) sub acțiunea lipazei gastrice sînt scindate în acizi grași și glicerină.

In cavitatea intestinală, are loc principala digestie a lipidelor. Aici ele sînt supuse acțiunii combinate a lipazei pancreatice și a sărurilor biliare. Bioxidul de carbon rezultat din neutralizarea acidului clorhidric ajuns în intestin, de către bicarbonații din sucul pancreatic, ajută la amestecarea chimului cu lipaza pancreatică și cu sărurile biliare, sub influența peristaltismului intestinal. Sărurile biliare, scad tensiunea superficială a grăsimilor, ducînd la emulsionarea lor.

Grăsimile emulsionate sufăr acțiunea lipazei pancreatice, care activată de sărurile biliare, scindează grăsimile neutre în glicerină și acizi grași. Scindarea unui triglicerid are loc succesiv rezultînd mai întîi un digliceriđ, apoi un monoglicerid și în sfîrșit un acid gras și glicerină. Lipaza pancreatică, scindează prefe-

renţial, legăturile ester dintre acizii graşi şi funcţiile de alcool primar ai glicerinei. Ca urmare a acţiunii lipazei pancreatice 60 % din grăsimile neutre sînt hidrolizate.

Fosfatidele sub acţiunea lecitinazei, glicerofosfatazei şi colinfosfatazei sînt scindate în glicerină, acizi graşi, acid fosforic şi colină. Colesteridele sînt hidrolizate în acizi graşi şi colesterol sub acţiunea colesterolesterazei.

Rolul acizilor biliari în digestia lipidelor.

Acizii biliari pot fi consideraţi ca derivaţi ai acidului colanic. Aceştia sînt: acidul colic, dezoxicolic şi litocolic. In bilă se găsesc sub formă de săruri de sodiu ai acizilor biliari, conjugaţi cu glicocolul sau taurina.

In digestia grăsimilor, bila joacă rol dublu; neutralizează pH-ul acid al chimului gastric şi emulsionează grăsimile neutre.

Neutralizarea este posibilă, datorită sărurilor acizilor biliari care au reacţie alcalină. Acţiunea emulsionantă se datoreşte proprietăţilor lor tensioactive. Acizii biliari se absorb pe suprafaţa picăturilor de grăsime, formînd o peliculă foarte fină care împiedică contopirea lor. In timpul acesta, prin scăderea tensiunii superficiale la suprafaţa de contact dintre faza apă şi faza grăsime, se produce instabilitatea picăturilor mari de grăsime şi dispersia lor în picături foarte fine. Ca urmare are loc un contact mai strîns între lipază şi grăsime şi deci o sporire a activităţii ei.

Sărurile biliare prezintă un ciclu entero-hepatic. Ajunse în duoden, după ce-şi îndeplinesc rolul lor, sînt absorbite, iar pe calea portă ajung din nou la ficat.

Absorbţia lipidelor.

Procesul de absorbţie al lipidelor are loc la nivelul vilozităţilor intestinale. In privinţa mecanismului de absorbţie au fost emise mai multe ipoteze.

Ipoteza absorbţiei separate a acizilor graşi şi glicerinei, ajunge la concluzia că acizii graşi se absorb sub formă de săpunuri, adică după ce au reacţionat cu alcalii din sucul pancreatic şi biliar. Glicerina solubilă în apă este absorbită direct de către mucoasa intestinală.

<u>Ipoteza absorbţiei sub formă de complecşi</u>, susţine că acizii graşi superiori formează cu acizii biliari, complecşi, numiţi acizi coleinici. Aceştia sînt formaţi dintr-o moleculă de acid gras, unită cu două sau patru molecule de acizi biliari. La nivelul vilozităţilor intestinale, acizii coleinici se desfac din nou în acizi biliari şi acizi graşi. Acizii biliari eliberaţi pot servi la absorbţia unor noi cantităţi de acizi graşi, jucînd astfel rolul de cărăuşi.

<u>Ipoteza partiţiei</u>, susţine absorbţia grăsimilor sub formă de emulsie foarte fină, fără o prealabilă hidroliză a lor. Această emulsie stabilă la nivelul reacţiei mediului intestinal este un complex compus din săruri biliare, acizi graşi, mono, di şi trigliceride. Intr-adevăr, în sînge în urma digestiei şi absorbţiei grăsimilor se observă prezenţa chilomicronilor (particole vizibile la ultramicroscop).

Dintre steride, cele de origine vegetală - fitosteridele- care intră în compoziţia uleiurilor vegetale nu sînt absorbite şi sînt eliminate odată cu materiile fecale. Colesterolul este absorbit în intestin numai în prezenţa bilei, cu care formează complecşi solubili în apă.

In celulele epiteliului intestinal are loc resinteza lipidelor. Astfel acizii graşi liberi, cu un număr mai mare de 10 atomi de carbon şi glicerină, formează grăsimi neutre a căror compoziţie este oarecum diferită de a celor ingerate. Acizii graşi cu un număr mai mic de atomi de carbon, grăsimile resintetizate cît şi cele absorbite fără vreo hidroliză prealabilă, trec spre partea opusă în capilarele verei porte (aproximativ 30 %) iar de aici pe calea venei porte ajung la ficat şi apoi în întregul organism. In cea mai mare parte însă merg pe cale limfatică pentru a fi răspîndiţi în întregul organism.

<u>Lipidele din sînge</u>.

Lipidele din sînge se găsesc în concentraţie de 5-7 g ‰, din care grăsimi neutre 1,5 g ‰, lecitina 2 g ‰, colesterolul total 1,8 g ‰, iar restul acizi graşi.

Lipidele prezente în ser, nu sînt sub formă de emulsie, deoa-

rece serul este perfect limpede, în afara perioadei de digestie. Această solubilitate este asigurată pe de o parte grație interacțiunii lipide-lipide, pe de altă parte existenței legăturilor cu proteinele. Aceste complexe lipoproteice, au primit denumirea de cenapse.

La ora actuală numeroase metode de fracționare, permit de a izola lipoproteinele. Separarea, folosește metoda precipitării, metoda electroforetică - migrarea în cîmp electric - și ultracentrifugarea - repartiția în cîmpul de gravitație.

Fracțiunile izolate prin aceste metoda sînt individualizate prin caracterele lor fizice și chimice. Astfel, fracțiunile izolate prin ultracentrifugare sînt și prezintă următoarele proprietăți:

- chilomicronii, posedă o densitate inferioară unității și în consecință au o constantă de flotație crescută. Ele sînt vizibile cu ochiul liber.
- beta lipoproteinele, sînt lipoproteine de densitate scăzută. Ele se divid în mai multe subfracțiuni prin ultracentrifugare.
- alfa lipoproteinele, de densitate crescută, se găsesc la partea inferioară, datorită densității superioare lui 1,21.

Fiecare grupă se caracterizează printr-o proporție echilibrată de lipide și protide. Beta lipoproteinele, au o compoziție care ilustrează complexitatea moleculelor. De formă sferică, de greutate moleculară de aproape 2,5 milioane, conțin 600 de molecule de colesterol liber, 1000-1200 molecule de colesteride, 200 de molecule de gliceride și 600 molecule de fosfolipide, incluse în ochiurile unei rețele constituită din două lanțuri proteice, formate din 1250 de aminoacizi. Fosfolipidele cu poli hidrofili (colină și acid fosforic) și poli hidrofobi (lanțuri de acizi grași) servesc de liant între lipidele neutre și proteine. Lanțul hidrofob din interior este asociat stoichiometric moleculelor de colesterol. Polul hidrofil dirijat către exterior este unit prin legături electrovalente. Lipidele neutre, trigliceridele și steridele sînt mascate în interiorul miceliilor. Colesterolul ocupă un loc intermediar în această structură, el intervine în legăturile intermoleculare. Chilomicronii, deversați în circulația sanguină pe cale limfatică, au o durată de viață scurtă. Epurația lor se face la nivelul ficatului, țe-

sutul adipos, mușchi și plămîni. Sub acțiunea lipoprotein-lipazei sau factorul clarifiant, enzimă normal situată pe pereții capilarelor și activată de heparină, are loc hidroliza trigliceridelor din structura chilomicronilor iar acizii grași eliberați sînt fixați pe serum albumine.

Fiecare constituient al lipoproteinelor posedă propria sa semiviață, legată de rolul său fiziologic și de metabolismul său. Ea este de cîteva ore pentru trigliceride, de trei zile pentru fosfolipide, de o săptămînă sau mai puțin pentru colesterol. Semiviața părții proteice este în mod egal variabilă, de cîteva ore pentru proteinele pre-beta-lipoproteice și de două săptămîni pentru proteinele alfa-lipoproteice.

Rolul lipidelor în organism.

Lipidele îndeplinesc în organism un triplu rol: plastic, caloric și fizico-chimic.

Rolul plastic. Grăsimile în organism se găsesc sub formă de grăsime de rezervă, de constituție și de circulație. Grăsimea de rezervă, se află în special sub formă de panicul adipos, sub piele, mezenter, epiplon, etc. Ea îndeplinește un rol mecanic, apărînd organismul înpotriva șocurilor și susținînd diferite organe și un rol fizic, fiind un factor principal pentru menținerea constantă a temperaturii corpului. Grăsimea de rezervă variază cu alimentația. In inaniție, aceasta se mobilizează pentru întreținerea organismului.

Grăsimea de constituție se află în țesuturi sub formă de lipoproteine numite cenapse. Ele se găsesc în proporții fixe la animalele din aceiași specie. In timpul inaniției, grăsimea de constituție nu variază în cantitate.

Grăsimea de circulație este formată din grăsimile neutre și lipoizi. Ea constituie lipemia. Lipidele din sînge variază foarte puțin la indivizii din aceiași specie, constituind constanta lipemică. Lipemia variază în timpul absorbției intestinale dar coeficientul lipemic, adică raportul dintre lipoide și acizi grași rămîne neschimbat.

Rolul calorific. Lipdele reprezintă materialul principal calorific. Un gram de grăsime eliberează 9 calorii. La copil nevoile

calorice sînt acoperite de lipide în proporţie de 52 %, pe cînd la adult numai în proporţie de 30 %. Numai aşa copilul face faţă marilor pierderi de căldură, datorită suprafeţei corporale mai mari decît a adultului, suprafaţă socotită în raport cu greutatea corporală.

Rol fizico-chimic. Lipidele, ca substanţe tensioactive se îngrămădesc la nivelul suprafeţelor, în special la periferia celulelor. Acizii graşi şi colesterolul, luaţi separat sînt insolubili în apă, în schimb amestecul de colesterol şi acizi graşi, se lasă pătrus de apă. Permeabilitatea celulei pentru apă, se datoreşte faptului că membrana celulară este formată din acest amestec. Astfel, cu cît coeficientul lipocitic va fi mai mare, cu atît conţinutul în apă a unui ţesut va fi şi el mai mare.

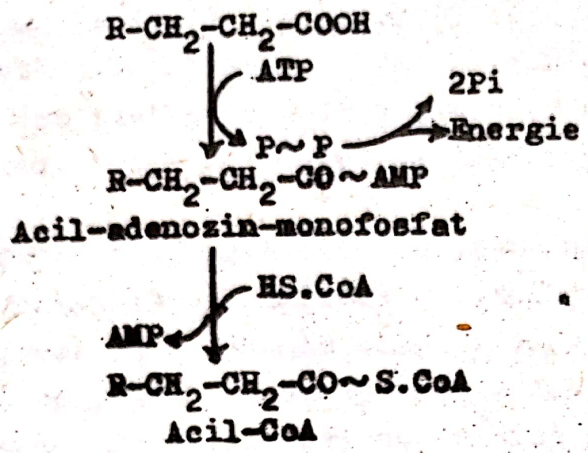
Catabolismul acizilor graşi.

Activarea acizilor graşi.

Acizii graşi, pentru a putea suferi procesul degradării, trebuie să fie activaţi prin cuplare cu HS.CoA. Combinarea are loc prin interacţiunea dintre gruparea sulfhidrilică a HS.CoA şi gruparea carboxilică a acidului gras, ducînd la formarea unui tioester sau a unui acil-CoA. Enzima activatoare a acizilor graşi este o tiokinază (acil-CoA-sintetază) care necesită prezenţa de ATP ce se descompune în acid adenilic şi pirofosfat. Este deci o reacţie endergonică. Degradarea este posibilă numai pe acest substrat nou format, care posedă o legătură tioester bogată în energie.

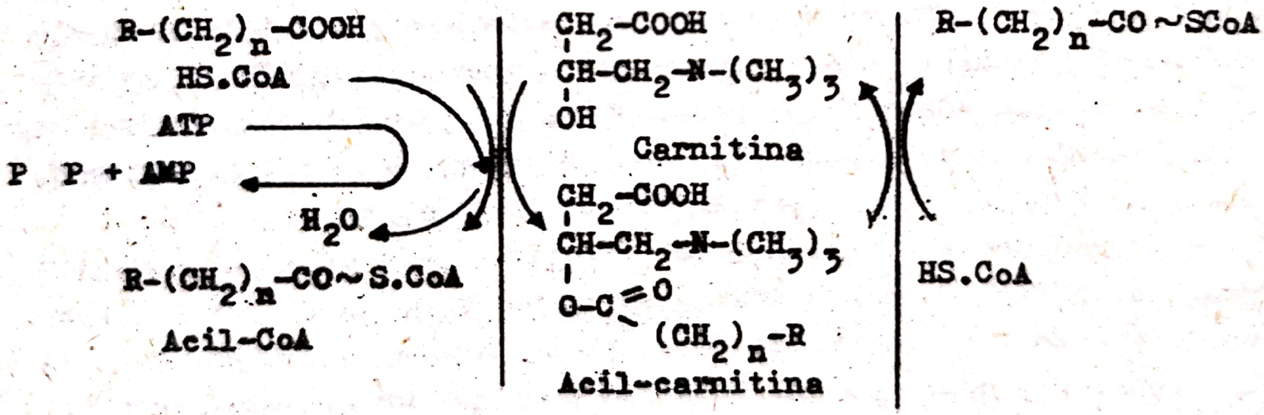
Intr-o primă etapă, are loc reacţia dintre un acid gras şi molecula de ATP cu formarea unui acil-adenozin-monofosfat şi eliberarea de pirofosfat, pentru ca în etapa următoare, radicalul acil să fie transferat de pe acidul adenilic pe coenzima A, cu eliberarea moleculei de AMP.

Enzima care catalizează această reacţie, a fost izolată şi purificată, încît ea s-a dovedit a fi omogenă la ultracentrifugare. Acil-CoA-sintetazele ATP dependente se împart în trei grupe, specifice pentru acizii graşi cu catenă scurtă (C_3) medie (C_4-C_{11}) şi lungă (C_{12}-C_{22}). Pirofosfatul eliberat, sub acţiunea unei pirofosfataze, se transformă în fosfat anorganic, cu eliberare de energie.



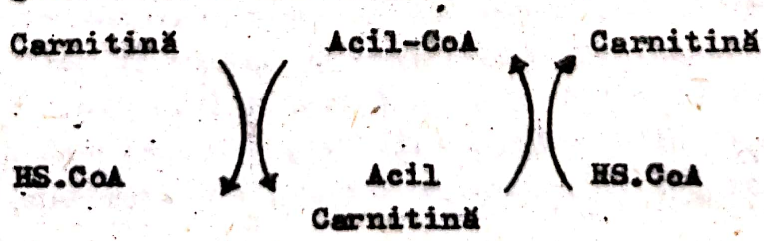
Procesul de activare a acizilor grași, are loc în citoplasmă. Pentru că oxidarea are loc în mitocondrii, trebuie ca aceștia să străbată membrana mitocondrială. Intrucît, membrana mitocondrială nu este permeabilă pentru acil-CoA, are loc formarea unui ester cu carnitina (acil-carnitina) cu eliberarea de HS.CoA, sub acțiunea carnitin-CoA-aciltransferazei care păstrează legătura macroergică.

După ce acil-carnitina a străbătut membrana mitocondrială, are loc eliberarea carnitinei și refacerea tioesterului pe seama HS.CoA formată la acest nivel.



Citoplasmă Membrana mitocondrială Mitocondrie

Reacția globală este următoarea:



Catabolismul acizilor grași saturați - beta oxidarea lui Knoop

Beta oxidarea lui Knoop, reprezintă procesul de oxidare succesivă ce are loc la nivelul carbonului beta a acizilor grași saturați și care duce la ruperea din lanț a cîte doi atomi de carbon sub formă de acetat activ.

Acizii grași saturați sînt îm general compuși cu un număr pereche de atomi de carbon. Diferența acestora față de cei cu număr impar de atomi de carbon, constă în poziția grupelor terminale $-CH_3$ și -COOH. Deoarece lanțul carbonilat al acizilor grași se prezintă sub formă de zig-zag, grupările terminale sînt de aceiași parte la acizii grași cu număr nepereche de atomi de carbon și de părți opuse la cei cu număr pereche de atomi de carbon. Diferența de oxidare a acestor două categorii de acizi grași se datorește tocmai acestei structuri.

Enzimele care participă la întregul proces al oxidării își au sediul în mitcondriile celulare. Etapele procesului oxidării acizilor grași sînt următoarele:

Dehidrogenarea acidului gras activat. Reacția de dehidrogenare este catalizată de o flavoproteină denumită acil-dehidrogenază. Acceptorul de hidrogen în acest caz este FAD-ul care preia cîte un hidrogen din poziția alfa și beta a acidului gras activat. Substratul nou format este o beta transdehidroacil-CoA. Reacția este catalizată de o enzimă care transportă hidrogenul acidului gras, cedîndu-l ulterior, secvențelor lanțului respirator, prin intermediul unei alte flavoproteine, denumită flavoproteina de transfer a electronilor (ETFP) sintetizîndu-se astfel două molecule de ATP. Cel mai bine este dehidrogenat butiril-CoA care dă crotonil-CoA.

Natura flavinică a fermentului a fost dovedită spectrofotometric. In mitocondriile ficatului s-a dovedit a fi prezente două dehidrogenaze. Una catalizează dehidrogenarea butiril-CoA și conține Cu, cealaltă, cu specificitate mai largă, conține Fe și acționează asupra compușilor cu peste șapte atomi de carbon.

Reacția de dehidrogenare este următoarea:

$$R\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}CO\sim S.CoA$$

$$\downarrow \; FAD \rightarrow FADH_2$$

$$R\text{-}CH_2\text{-}CH{=}CH\text{-}CO\sim S.CoA$$

Dehidroacil-CoA

Hidratarea acidului gras nesaturat activat. Substratul, prin fixarea unei molecule de apă, care saturează dubla legătură, creind o funcţie de alcool secundar la carbonul beta, se transformă într-un beta hidroxi-acil-CoA, optic activă şi care aparţine seriei L. Reacţia este catalizată de o enzimă numită hidraza acidului gras nesaturat, enoilhidrază sau enoil-CoA-hidrază; crotonază în cazul hidratării acidului butiric. Reacţia reversibilă este următoarea:

$$R\text{-}CH_2\text{-}CH{=}CH\text{-}CO\sim S.CoA$$

$$\downarrow \; H_2O$$

$$R\text{-}CH_2\text{-}CHOH\text{-}CH_2\text{-}CO\sim S.CoA$$

beta hidroxi-acil-CoA

Dehidrogenarea beta hidroxiacidului. Beta hidroxi-acil-CoA, pierde doi hidrogeni şi se transformă în ceto-acil-CoA. Ecuaţia este următoarea:

$$R\text{-}CH_2\text{-}CHOH\text{-}CH_2\text{-}CO\sim S.CoA$$

$$\downarrow \; NAD \rightarrow NADH_2$$

$$R\text{-}CH_2\text{-}CO\text{-}CH_2\text{-}CO\sim S.CoA$$

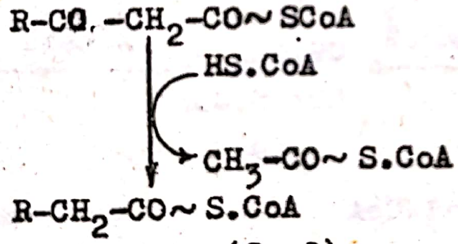
Ceto-acil-CoA

Reacţia este catalizată de o beta hidroxi-acil-dehidrogenază care necesită prezenţa NAD-ului ca acceptor de hidrogen. Enzima este dependentă de NAD şi catalizează oxidarea L-hidroxiacizilor. $NADH_2$-ul format va ceda hidrogenii secvenţelor lanţului respirator cu formarea a 3 molecule de ATP.

Scindarea beta_cetoacidului_activat. In prezenţa unei noi molecule de HS.CoA, substratul este scindat la nivelul legăturii dintre carbonul alfa şi beta cu formarea unui nou acid gras activat, cu doi atomi de carbon mai puţin decît acidul gras activat iniţial şi a unei molecule de acetil-CoA. In această reacţie se asistă la un proces de clivare tiolitică sau tioclastică. Enzima răspunzătoare de această reacţie nehidrolitică este o beta cetotiolază sau acetil-CoA-acil-transferază.

Acestei enzime îi aparţine un rol biologic. Prin analogie cu fosforilaza şi hidrolaza, care catalizează reacţia de scindare a moleculei de acid fosforic sau de apă, tiolaza scindează beta cetoacidul pe calea încorporării unei noi molecule de HS.CoA.

Din compusul care conţine C_n se formează deci compusul cu C_{n-2} şi se desprinde acetil-CoA. Insemnătatea deosebită a tiolazei constă în aceea că reacţia catalizată de ea este reversibilă şi în modul acesta ea este reîntîlnită în procesul de biosinteză. Reacţia este următoare:



Acil-CoA (Cn-2)

In ţesutul animal a fost găsită o tiolază specifică numai faţă de acetoacetil-CoA şi o alta specifică faţă de derivaţii acizilor graşi cu lanţul atomilor de carbon lung. Pentru reacţie, optimum de pH este de 8,1. Condensarea, adică reacţia reversibilă, este catalizată de o tiolază la un pH=9. Marea sensibilitate faţă de inhibitorii grupelor SH a acestor enzime pledează pentru participarea acestor grupări în procesul catalitic.

Acetl-CoA formată poate intra în ciclul acizilor di- şi tricarboxilici.

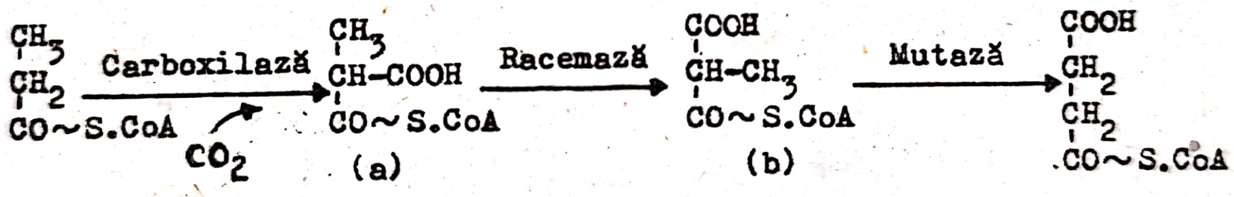
Orice acid gras activat cu un număr par de atomi de carbon, suferă sub influienţa enzimelor procesului de degradare oxidativă, pierderea a cîte doi atomi de carbon sub formă de acetil-CoA, com-

pusul rămas fiind un acil-CoA cu doi atomi de carbon mai puţin, decît cel iniţial, oxidare care se repetă pînă se ajunge la acidul butiric activat. Sub acţiunea aceluiaşi echipament enzimatic, acidul butiric se transformă în final în două molecule de acetil-CoA, în cazul cînd reacţia decurge normal.

Astfel un acid gras cu 14 atomi de carbon, suferă şase etape de oxidare cu formarea a şapte molecule de acetil-CoA în final.

Dacă un acid gras cu număr impar de atomi de carbon, suferă procesul beta oxidării, se obţine în final o moleculă de propionil-CoA, care va fi transformat în succinil-CoA, printr-un mecanism de fixare a CO_2.

Propionil-CoA sub influienţa propionil-CoA-carboxilazei, care necesită prezenţa de CO_2 şi ATP, formează metil-malonil-CoA, pentru ca ulterior sub acţiunea metil-malonil-CoA-racemazei şi metil-malonil-CoA-mutazei, să aibă loc o racemizare şi rearanjare intermoleculară cu formare de succinil-CoA, substrat din ciclul lui Krebs.



Propionil-CoA   Metil-malonil-CoA   Succinil-CoA

Acetil-CoA care se formează după fiecare beta oxidare, este degradată prin ciclul lui Krebs, pînă la CO_2 şi H_2O cu formare de ATP, deoarece şi etapele acestui ciclu se desfăşoară în mitocondrii.

Procesul beta oxidării, este cel mai activ în ficat, ţesutul adipos, inimă şi rinichi şi mai puţin activ în diafragm, muşchi, creier şi plămîni.

Helixul lui Lynen

Lynen a propus de a se reprezenta schematic procesul beta oxidării printr-un helix, care a primit denumirea de helixul lui Lynen. Fiecare spirală reprezintă ansamblul a patru reacţii care duce la formarea unei molecule de acetil-CoA şi a pierderii a patru hidrogeni.

Bilanţul energetic al beta oxidării

Pentru fiecare acetil-CoA, formată într-o etapă a beta oxidării, se eliberează o moleculă de $FADH_2$ şi o moleculă de $NADH_2$, care prin oxidare în lanţul respirator, duc la formarea de două respectiv trei molecule de ATP, deci în total cinci molecule de ATP.

Acetil-CoA formată, este oxidată complet în ciclul lui Krebs prin cele două etape de decarboxilare şi patru etape de dehidrogenare, dehidrogenări care ştim că sînt în relaţie cu secvenţele lanţului respirator prin intermediul NAD-ului şi FAD-ului. Rezultă deci 11 molecule de ATP la care se adaugă o moleculă de ATP formată prin pasajul succinil-CoA în acid succinic, deci un total de 12 mol. de ATP.

Oxidarea completă, a acetatului activ, furnizează 17 mol. de ATP, iar a unui acid gras superior cu 14 atomi de carbon, pune în libertate 7x17=119 mol. de ATP.

Datorită faptului că se consumă o moleculă de ATP la începutul reacţiei de aprindere sau de activare, rezultă că rămîn 118 mol. de ATP. Energia liberă, conţinută în cele 118 mol. de ATP este de ordinul 118x7300=861400 calorii.

Omega oxidarea lui Verkade

Acizii graşi cu un număr impar de atomi de carbon, sînt în general transformaţi în acizi dicarboxilici printr-un proces de oxidare la nivelul ultimului carbon (capătul hidrofob) notat cu omega(ω) Pentru ca mecanismul omega oxidării să poată avea loc, este necesar ca gruparea metil ($-CH_3$) din poziţia omega a acidului gras să fie transformată într-o funcţie carboxil ($-COOH$). Acest proces are loc numai în microzomii ficatului şi rinichiului prin oxidarea succesivă a metilului terminal cu transformarea lui în alcool primar, aldehidă şi grupare carboxil, sub acţiunea unui sistem enzimatic oxigenazic, care va duce în final la un acid dicarboxilic sau dioic.

După formarea acidului dicarboxilic, are loc reacţia de activare la ambele capete, transportul prin membrana mitocondrială şi catabolizarea prin beta oxidare la nivel mitocondrial. Prin acest dublu proces al beta oxidării, catabolismul acidului gras are loc cu o viteză mai mare.

Omega oxidarea poate avea loc şi la un acid gras cu un număr pereche de atomi de carbon. Procesul acesta de oxidare se produce la acizii graşi cu 8-12 atomi de carbon. In general se oxidează pe această cale 3 % din totalul acizilor graşi superiori din organism.

Administrarea de acizi graşi cu un număr impar de atomi de carbon, duce prin procesul omega oxidării la acidoză dioică sau diaceturie. Acest mecanism reprezintă de fapt un proces secundar în organism.

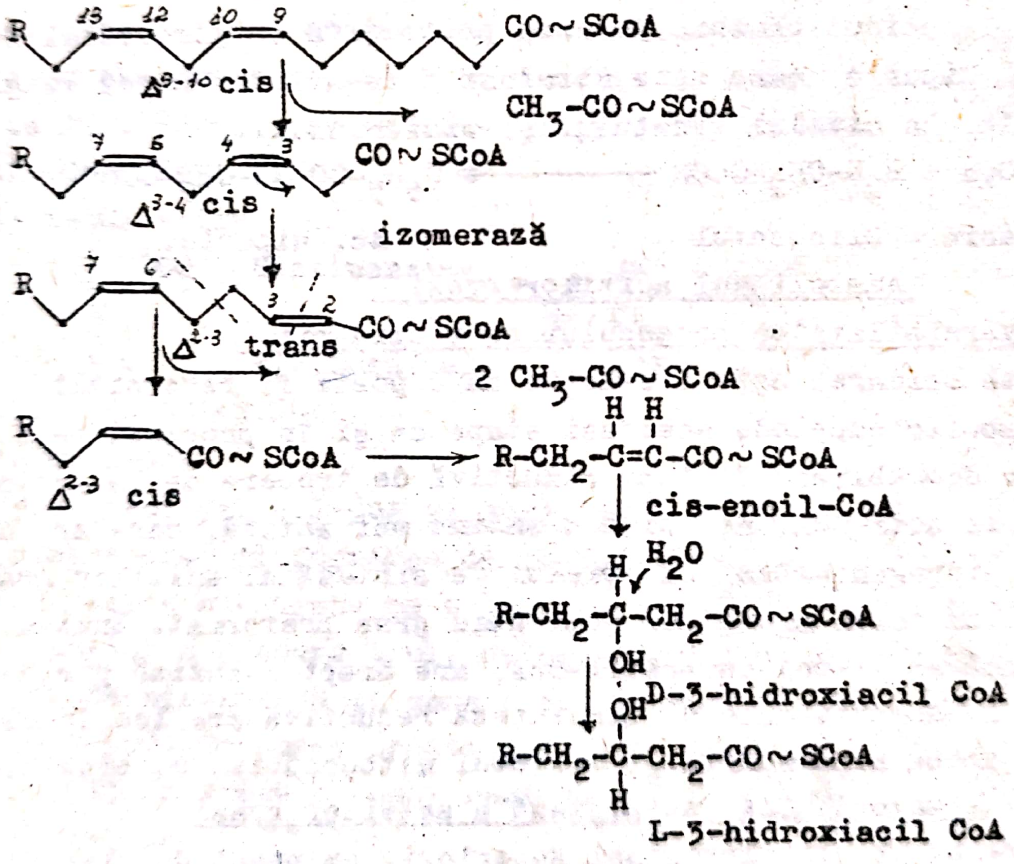
Catabolismul acizilor graşi nesaturaţi.

Acizii graşi nesaturaţi din organism, sînt catabolizaţi tot prin beta oxidare, care se opreşte în momentul cînd se ajunge la un acil-CoA nesaturat, cu dubla legătură între C_3-C_4 şi nu între C_2-C_3 aşa cum apare normal în cursul beta oxidării. In plus, dubla legătură de la C_3-C_4 a acizilor graşi nesaturaţi se află în configuraţia geometrică cis, în timp ce dubla legătură de la C_2-C_3 ce apare în cursul beta oxidării este în trans.

Organismul dispune însă de o enzimă suplimentară - izomeraza- care mută dubla legătură de la C_3-C_4 la C_2-C_3, realizînd un intermediar normal al beta oxidării - dehidroacil-CoA - necesar continuă-

rii procesului de catabolism.

După un număr de beta oxidări succesive se ajunge la o nouă dublă legătură care deşi este la C_2-C_3, este de data aceasta în configuraţie geometrică cis. Pentru corectare, intervine o nouă enzimă enoilhidraza care duce la formarea unui stereoizomer D-beta hidroxiacil-CoA şi nu L- cum se formează normal în procesul beta oxidării. Este necesar deci intervenţia unei epimeraze care catalizează epimerizarea carbonului 3, cu formarea stereoizomerului L, intermediar.



Metabolismul acizilor graşi aromatici.

Acizii graşi aromatici a căror catenă laterală este formată dintr-un număr par de atomi de carbon, duc prin procesul beta oxidării catenei laterale la acidul fenilacetic, care unindu-se cu glicocolul, formează acidul fenaceturic ce se elimină prin urină.

$$C_6H_5-CH_2-COOH + H_2N-CH_2-COOH \longrightarrow C_6H_5-CH_2-CO-NH-CH_2-COOH$$

Ac. fenilacetic Glicocol Ac. fenaceturic.

Acizii graşi aromatici cu catena laterală formată dintr-un număr impar de atomi de carbon, duc în urma beta oxidării catenei laterale la acidul benzoic. Acesta prin unire cu glicocolul formează acidul hipuric, care este eliminat prin urină. Unirea cu glicocolul are loc la nivelul ficatului şi rinichiului.

$$C_6H_5-COOH + H_2N-CH_2-COOH \longrightarrow C_6H_5-CO-NH-CH_2-COOH$$

Ac. benzoic Glicocolul Ac. hipuric.

Anabolismul acizilor graşi

Reversibilitatea procesului beta oxidării.

Beta oxidarea este o reacţie care poate fi reversibilă. Helixul anabolic cuprinde aceleaşi etape ca şi în procesul beta oxidării, cu deosebirea că etapa reductivă de trecere de la dehidro-acil-CoA la acil-CoA, necesită o enzimă mai activă, care are ca donator de hidrogen $NADPH_2$-ul. Ciclul de sinteză al acizilor graşi are loc numai în cazul alungirii unui acid gras preformat. Enzima care condensează acil-CoA cu acetil-CoA, are drept coenzimă piridoxal-5-fosfatul. Această cale de biosinteză reductivă are loc în mitocondrii, de aceea este numită şi sistemul mitocondrial de biosinteză.

Calea malonil-CoA, de sinteză a acizilor graşi.

Biosinteza acizilor graşi superiori, cu punct de plecare acetatul activ, reprezintă un proces complex, a cărui caracteristici pot fi astfel schematizate:

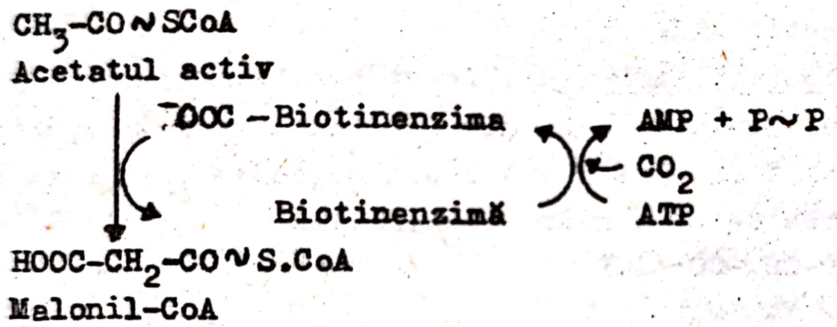
- Condensarea fragmentului C_2 adică a acetatului activ, care serveşte ca piatră de construcţie a moleculei de acid gras, implică trecerea printr-o componentă cheie şi anume malonil-CoA, în prezenţa de CO_2, biotină drept coenzimă, ioni de Mn^{++} şi ATP.
- Participarea $NADPH_2$-ului în cadrul unor reacţii mai comple-

xe de reducere a cetoacidului format.

- Toate aceste reacţii au loc în microzomi, cu participarea în procesul de biosinteză a unui sistem de multenzime, care uneşte diferite etape perfect distincte şi a cărui centru este ACP-ul (acil-carier-protein).

Calea malonil-CoA de biosinteză a acizilor graşi poate fi astfel prezentată:

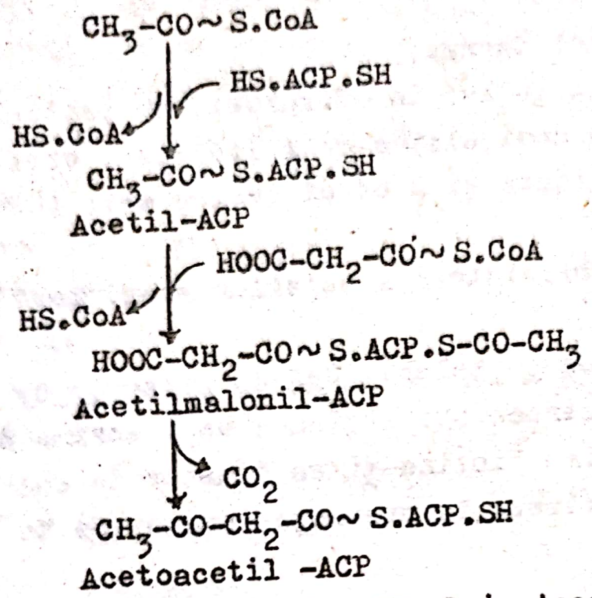
Carboxilarea acetil-CoA în malonil-CoA în prezenţa de CO_2 activat. Această reacţie se petrece sub acţiunea unei enzime de carboxilare care are drept coenzimă biotina şi ca donator de energie molecula de ATP. Reacţia se petrece în prezenţa ionilor de Mn^{++}.



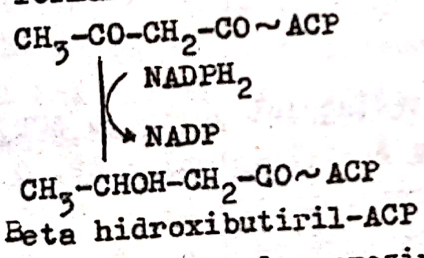
Transferul malonil-CoA şi acetatului activ pe ACP, cu condensarea substratelor şi formarea de acetil-malonil-ACP. O transacilază transferă aceste substrate pe o heteroproteină, a cărei grupare prostetică conţine o grupare tiol, de care se leagă toţi intermediarii procesului de biosinteză şi care a primit denumirea de HS.ACP.(Acil-carier-protein). Gruparea prostetică este fosfopanteteina, legată covalent prin intermediul unui rest de serină şi care conţine o a doua grupare -SH.

Iniţial, acetatul activ, în prezenţa HS.ACP şi sub acţiunea acetiltransferazei, eliberează HS.CoA, formînd acetil-S-ACP. In acelaşi timp, sub acţiunea malonilaciltransferazei, radicalul acetil este deplasat către cea de a doua funcţie -SH din structura ACP-ului şi anume a serinei, locul radicalului acil, fiind luat de radicalul malonil. Prin acest proces, cei doi radicali sînt legaţi tioesteric de acelaşi complex enzimatic -transacilaza-.

Condensarea celor doi radicali, are loc prin eliminarea de CO_2 acetoacetil-ACP rezultat, fiind legat numai de gruparea HS a panteteinei.



<u>Reducerea acetoacetil-ACP-ului</u>. Acest proces necesită $NADPH_2$ sintetizat la nivelul şuntului pentozic, cu implicaţii în procesele de biosinteză reductivă şi care are loc sub acţiunea unei beta ceto-reductază, cu formarea de beta hidroxibutiril-ACP



In continuare procesul reprezintă etapele inverse ale beta oxidării.

Pentru sinteza acidului palmitic din malonil-CoA, sînt necesare şapte molecule de malonil-CoA, un mol de acetil-CoA pentru reacţia de amorsare şi 14 molecule de $NADPH_2$, cu formarea de acid palmitic, şapte molecule de CO_2, opt molecule de HS.CoA şi şase molecule de apă.

Locul de formare a acizilor graşi este în primul rînd ficatul. In afară de acesta, mucoasa intestinală, plămînii, rinichii şi glanda mamară, posedă capacitatea de a sintetiza acizi graşi.

Intensitatea formării acizilor graşi este influenţată de hormonul somatotrop, ACTH-ul, cortizonul şi adrenalina.

Multenzimcomplexul.

Multenzimcomplexul, reprezintă acel sistem enzimatic, cu greutate moleculară mare şi care întruneşte toate acţiunile enzimatice implicate în procesul de biosinteză al acizilor graşi.

Biosinteza acizilor graşi nesaturaţi.

Organismul uman are nevoie şi de acizi graşi nesaturaţi, ca: ac. oleic, ac. linoleic, ac. linolenic şi ac. arahidonic. Dintre aceştia, organismul este capabil să sintetizeze numai acizi graşi nesaturaţi care prezintă numai o singură dublă legătură între C_9-C_{10} Ceilalţi acizi graşi nesaturaţi, care prezintă 2-3 legături duble, trebuie să fie aduşi prin aport alimentar, formînd grupa acizilor graşi esenţiali.

Precursorul acidului oleic, îl reprezintă acidul stearic, care în prezenţa unor desaturaze prezente în ficat şi anume în microzomi, printr-o reacţie în doi timpi, asigură formarea unei duble legături în poziţia C_9-C_{10}. Astfel într-o primă etapă, are loc o reacţie cuplată în prezenţa de oxigen molecular şi $NADPH_2$, cu obţinerea unui compus hidroxilat, pentru ca în etapa următoare printr-o dehidratare să se formeze dubla legătură dintre C_9-C_{10}.

$CH_3-(CH_2)_5-CH_2-CH_2-(CH_2)_7-CO\sim SCoA$ Ac. stearic

$NADPH_2 \rightarrow NADP$; O_2; H_2O

$CH_3-(CH_2)_5-CH_2-CHOH-(CH_2)_7-CO\sim SCoA$ Ac. hidroxibutiric

H_2O

$CH_3(CH_2)_5-CH=CH-(CH_2)_7-CO\sim SCoA$ Ac. oleic

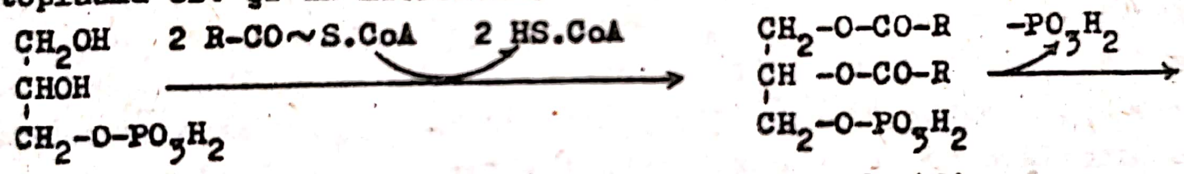
Dintre acizii graşi nesaturaţi, acidul arahidonic poate fi sintetizat în organism pe seama acidului oleic, prin adiţia a 2 carboni la carbonul omega (ω), donatorul de carbon fiind malonil-CoA. Desaturarea şi alungirea catenei are loc în prezenţa unui sistem enzimatic microzomal a O_2 şi $NADPH_2$-ului.

Biosinteza trigliceridelor

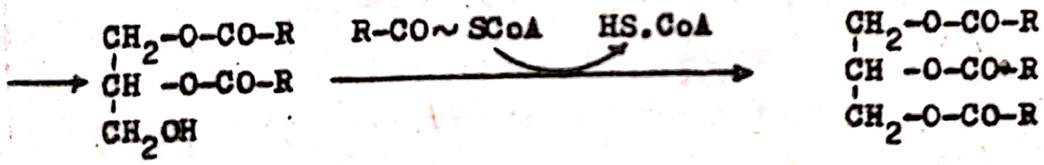
Tesutul adipos, ficatul, precum şi alte ţesuturi din organism au proprietatea de a sintetiza grăsimi neutre din glicerină şi acizi graşi superiori. Iniţial, prin reducerea aldehidei-3-fosfogliceri-ce şi a dihidroxiaceton-fosfatului se formează glicerina care în prezenţa de ATP şi a glicerokinazei duce la acidul glicerofosforic. Prin unirea acestui substrat nou creat cu două molecule de acid gras superior activat, formează acidul fosfatidic cu eliberarea de HS.CoA.

Simultan, sub acţiunea unei fosfataze, radicalul fosforil este îndepărtat şi se formează un diglicerid, intermediar metabolic atît pentru sinteza de fosfolipide cît şi pentru sinteza de grăsimi neutre. Această funcţie liberă este capabilă să se esterifice cu un nou acid gras superior activat, pentru a forma un triglicerid neutru, cu eliberarea de HS.CoA.

Localizarea celulară a sintezei de trigliceride are loc atît în citoplasmă cît şi în microzomi.



Ac. glicerofosforic — Ac. fosfatidic.



Diglicerid — Triglicerid neutru.

Metabolismul fosfatidelor.

Organele bogate în fosfatide sînt: miocardul, creierul şi ficatul. La aceştia procesul de biosinteză este foarte activ. Totuşi organul principal interesat în procesul de biosinteză este ficatul. De exeplu fosfolipidele plasmatice, provin aproape în exclusivitate din ficat. Este poate mai corect să spunem că toate celulele prezintă în grade diferite, capacitatea de a forma în parte sau în totalitate, aceşti compuşi.

Rolul fosfatidelor în organism.

In organism, fosfatidele îndeplinesc un rol plastic şi unul fizico-chimic.

Rolul plastic este concretizat prin faptul că fosfolipidele reprezintă constituenţii normali ai protoplasmei şi în special ai membranei celulare.

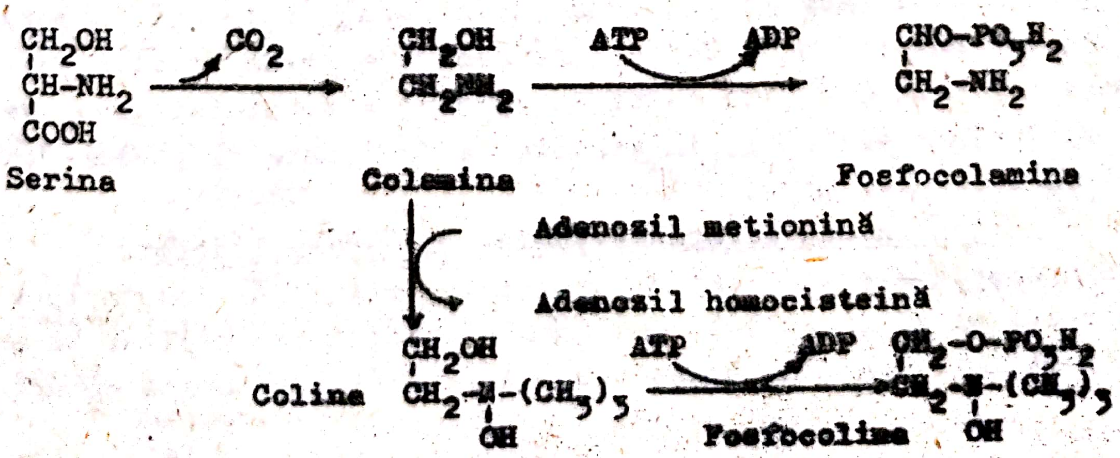
Rolul fizico-chimic, se datoreşte acizilor graşi nesaturaţi, pe care îi conţin. Ca urmare fosfolipidele sînt transportori de hidrogen, au o putere mare de hidratare şi pot fixa şi transporta unii ioni . De asemeni sînt transportori de acizi graşi esenţiali, împiedicînd starea de hipovitaminoză F.

Biosinteza lecitinei şi cefalinei.

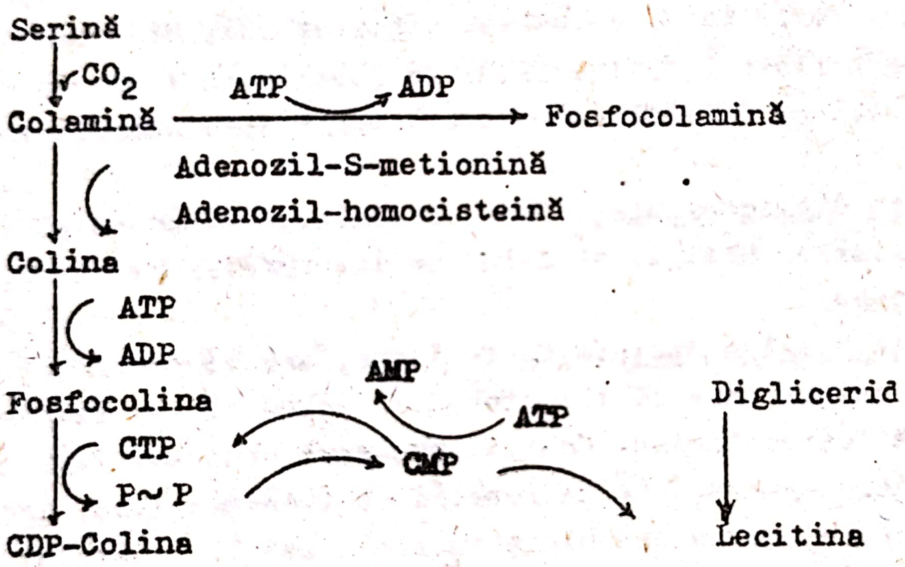
Biosinteza acestor fosfatide comportă trei etape principale: sinteza acidului fosfatidic, respectiv digliceridul, sinteza bazelor azotate fosforilate (fosfocolină; fosfocolamină) şi condensarea digliceridului cu CDP-colina pentru a forma spre exemplu lecitina.

Biosinteza digliceridului, îmbracă aceleaşi etape ca şi pentru biosinteza grăsimilor neutre, el fiind un intermediar metabolic pentru ambele procese.

Biosinteza bazelor azotate fosforilate, are ca precursor serina care prin decarboxilare se transformă în colamină iar în prezenţa de ATP formează fosfocolamina. Colina, necesară sintezei lecitinei ia naştere printr-o succesiune de reacţii de transmetilare, nereversibile, care furnizează necesarul de radicali metil. Donatorul de radicali metil este metionina activată cu radicalul de acid adenilic al moleculei de ATP cu care formează adenozil-S-metionină. Prin cedarea radicalului metil, fosfocolamina se transformă în fosfocolină iar adenozil metionina în adenozil homocisteină.



Condensarea digliceridului cu bazele azotate fosforilate, reprezintă ultima treaptă de sinteză. Pentru aceasta o coenzimă necesară este citidin-trifosfatul (citozin-ribozo-trifosfat). Pe acest nucleotid se fixează de exemplu fosfocolina, grație acțiunii unei trasferaze specifice, conducînd la formarea CDP-colină, cu eliberare de resturi de fosfat (P~P). In prezența unei alte transferaze specifice fosfocolina se va fixa pe fucția alcoolică de la carbonul trei a digliceridului cu formare de lecitină și eliberare de CMP. Acesta va fi ulterior refăcut de către molecula de ATP în prezența unei kinaze, iar AMP-ul rămas se va reface pe seama P~P eliberat din reacția de formare a CDP-colină.



Un deficit în CDP-colină ar duce la formarea în cantități mari de trigliceride. Acest lucru se întîmplă cînd avem un deficit în colină, respectiv metionină. Incărcarea ficatului cu grăsimi neutre în detrimentul sintezei de lecitină, se numește ficat gras.

Digliceridele care conțin numai acizi grași saturați în poziți 1-3, nu vor reacționa cu CDP-colina pentru a forma lecitina și deci poate reprezenta o altă cauză de formare a ficatului gras. De asemeni un deficit enzimatic în sinteza de CTP poate fi răspunzător de apariția ficatului gras.

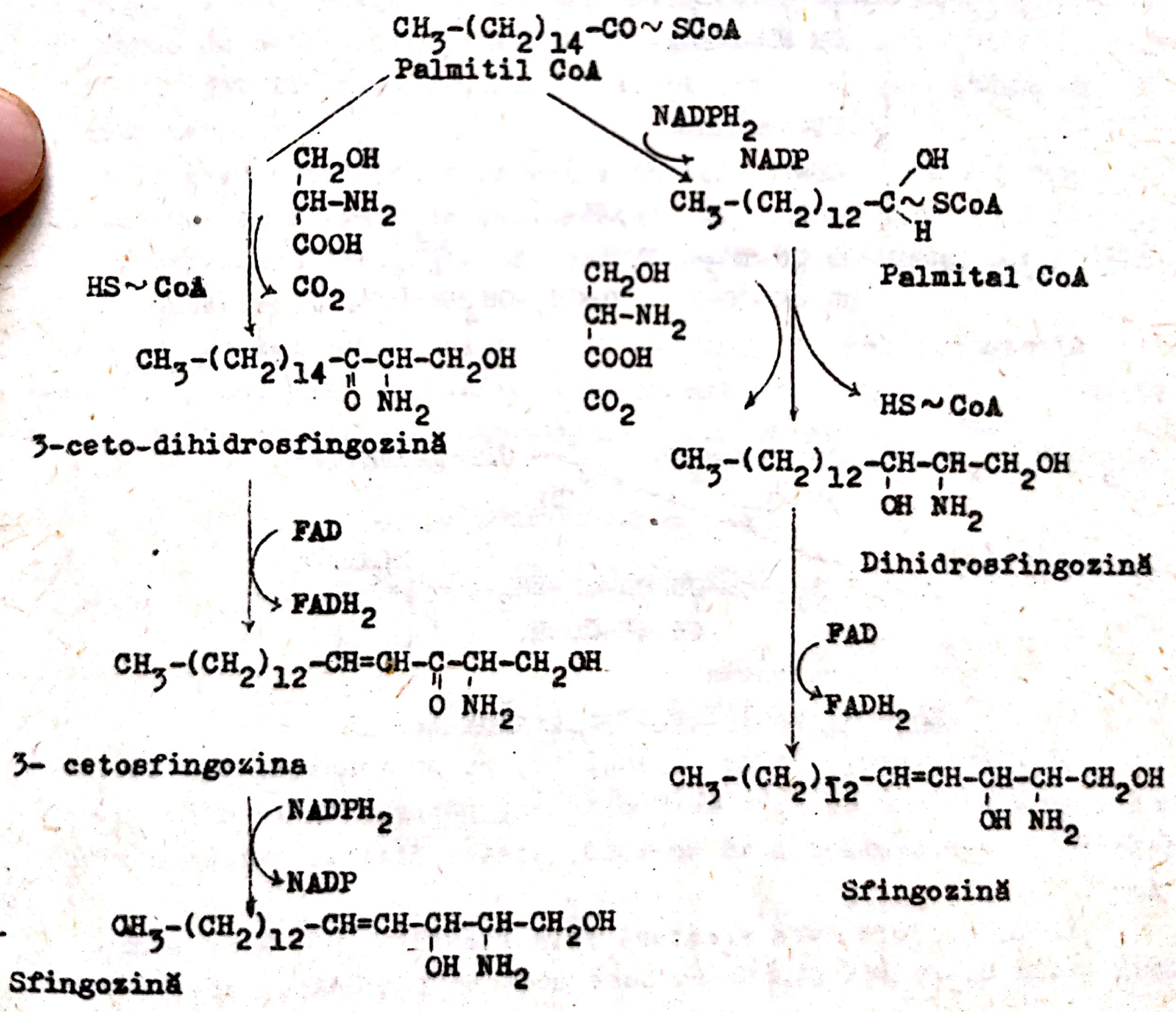
Biosinteza sfingomielinelor și cerebrozidelor.

Sfingomielinele sînt constituienți importanți ai țesuturilor și în special ai celui nervos, intrînd în constituția tecilor de mielină a nervilor. Ele sînt constituite din sfingozină unită cu acizi

gragi şi fosfocolină. Etapele de sinteză sînt formate din sinteza sfingozinei, formarea de ceramidă şi fixarea de CDP-colină sau de UDP-galactoză.

Biosinteza sfingomielinei, presupune ca precursor, palmitil-CoA care prin reducere în prezenţa de $NADPH_2$ să formeze palmital-CoA Condensarea cu o bază azotată-colamina- duce la formarea de dihidrosfingozină, pentru ca prin dehidrogenare în prezenţă de FAD să formeze sfingozina.

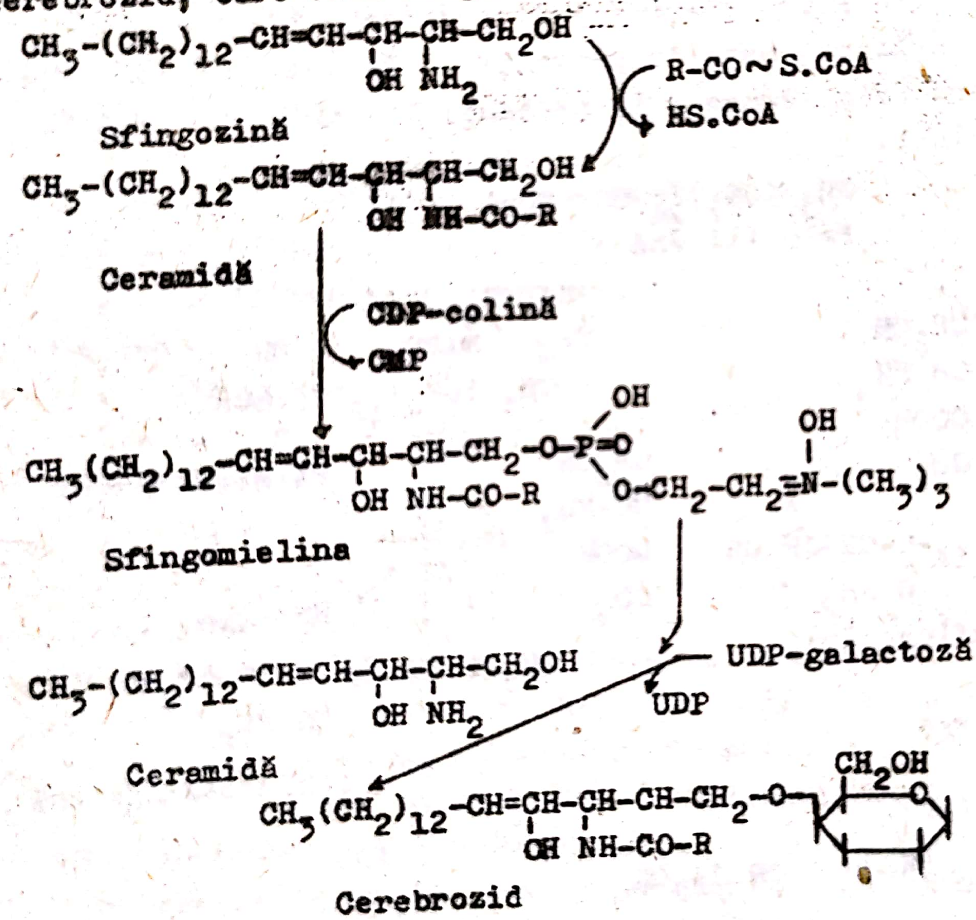
O altă cale de sinteză a sfingozinei, o reprezintă condensarea iniţială a palmitil-CoA cu colamina pentru a forma 3 ceto-dihidrosfingozină. Prin dehidrogenare în prezenţa de FAD se formează 3 ceto sfingozină care prin reducere în prezenţa de $NADPH_2$ să ducă la formarea sfingozinei.



Formarea de ceramidă, are loc prin esterificare cu un acid gras (acidul lignoceric sau nervonic) activat, care se leagă printr-o legătură peptidică de gruparea NH_2 a sfingozinei.

Fixarea de CDP-colină, pe acil-sfingozina formată (ceramidă) are loc sub acţiunea unei transferaze cu formarea sfingomielinei şi eliberare de CMP.

Fixarea de UDP-galactoză, pe ceramida preformată duce la un cerebrozid, care este singurul lipoid care nu conţine fosfor.



Metabolismul corpilor cetonici...

In insuficienţa de aport glucidic, ca în inaniţie sau în diabet unde glucidele nu sînt metabolizate, pot apărea în urină corpi cetonici, reprezentaţi prin acetonă, acetoacetat şi betahidroxibutirat.

Locul de formare a acestora este ficatul, unde este sediul unui ciclu activ reacţional în care acetoacetil-CoA şi acetil-CoA

duc în anumite condiţii la formarea de corpi cetonici.

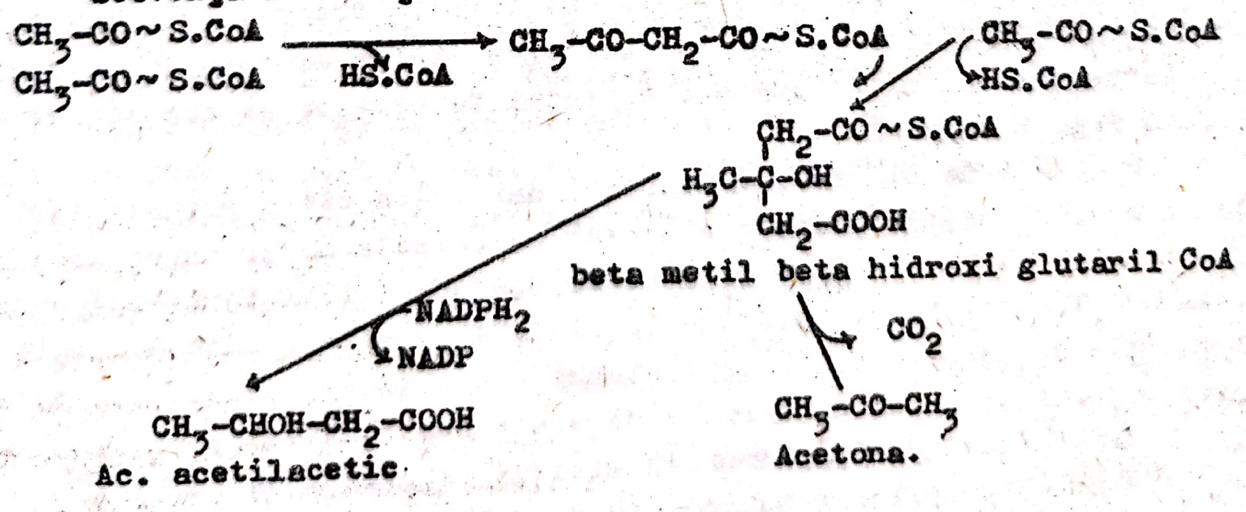
Musculatura şi în special musculatura inimii, pot folosi ca substrat acetoacetatul şi betahidroxibutiratul. Se pare că asistăm la o reacţie de dublu schimb între acetoacetat şi succinil-CoA. Acetoacetatul este astfel activat şi poate fi transformat printr-o scindare tioclastică în acetil-CoA, iar succinatul să fie folosit în ciclul lui Krebs. Enzimele care participă la acest proces de tran sfer primesc denumirea de tioforase.

Rezultă că atunci cînd din anumite motive, acetil-CoA nu se poate angaja în ciclul lui Krebs, două molecule de acetil-CoA se condensează şi formează o moleculă de acetoacetil-CoA. Acest compus la rîndul lui se uneşte cu o nouă moleculă de acetil-CoA ducînd la for-marea de beta-hidroxi-beta-metil-glutaril CoA, compus care poa-te fi dirijat fie spre sinteza de corpi cetonici fie spre sinteza de colesterol.

In cazul sintezei de corpi cetonici, asistăm la pierderea ace-til-CoA cu formare de acetoacetat. Din succesiunea acestor re-acţii, organismul reuşeşte să economisească HS.CoA necesară procese-lor de activare.

Ac. acetilacetic, reprezintă substratul pentru formarea ace-tonei şi a ac. beta hidroxibutiric,primul printr-un mecanism de de-carboxilare, al doilea printr-un mecanism de reducere în prezenţă de NADPH.

Secvenţa de reacţii este următoarea:



Metabolismul colesterolului

Colesterolul din organism, rezultă în cea mai mare parte prin procesul de biosinteză - aproximativ 1 g pe zi - în timp ce prin aportul alimentar, cantitatea nu depăşeşte 0,3 g pe zi. Intre colesterolul sintetizat şi cel absorbit prin mucoasa intestinală, există un raport invers. Cu cît aportul exogen va fi mai redus, cu atît sinteza endogenă va fi mai mare, pentru ca concentraţia colesterolului în sînge să fie menţinută la o anumită valoare. Colesterolul absorbit împreună cu alte lipide este încorporat în lipoproteine cu densitate mică şi esterificat în parte cu acizi graşi cu catenă lungă. Transportul lui este asigurat de fracţiunea beta lipoproteică.

Sinteza colesterolului, are loc în ficat, corticala suprarenală, piele, aortă;la nivelul microzomilor. El este un produs tipic al ţesutului animal, de aceea se găseşte în toate alimentele de origine animală cum ar fi: creierul, ficatul, gălbenuşul de ou sau carne. Intre colesterolul alimentar, cel din plasmă şi ţesuturi există un veritabil turnover. Astfel, colesterolul alimentar se echilibrează cu cel din plasmă în mai multe zile, iar cel din ţesuturi în mai multe săptămîni. Colesterolul din plasmă se echilibrează cu cel din ficat în cîteva ore, iar colesterolul esterificat se echilibrează cu cel liber în cîteva zile. Schimbul între colesterolul liber, din fracţiunile lipoproteice şi ţesuturi se face destul de repede, spre deosebire de cel esterificat, care practic nu se schimbă.

In structura colesterolului, întîlnim un fragment din catena poli-izoprenoidă, ceea ce explică analogia dintre sinteza colesterolului în regnul animal şi aceea a sintezei terpenelor şi carotenoizilor în regnul vegetal.

Procesul de biosinteză comportă mai multe etape principale: formarea unui compus cheie a sintezei de colesterol şi corpi cetonici, pornind de la acetat - beta hidoxi-beta-metil-glutaril-CoA,-sinteza mevalonatului, formarea unităţilor izoprenoide, considerate elementele de construcţie a scheletului sterolilor, condensarea în derivaţi poliizoprenici cu formare de scalen şi ciclizarea scalenului.

Biosinteza HMG-CoA, îmbracă aceleaşi secvenţe de reacţii, ca şi la sinteza corpilor cetonici, cu deosebirea că primul se sinteti-

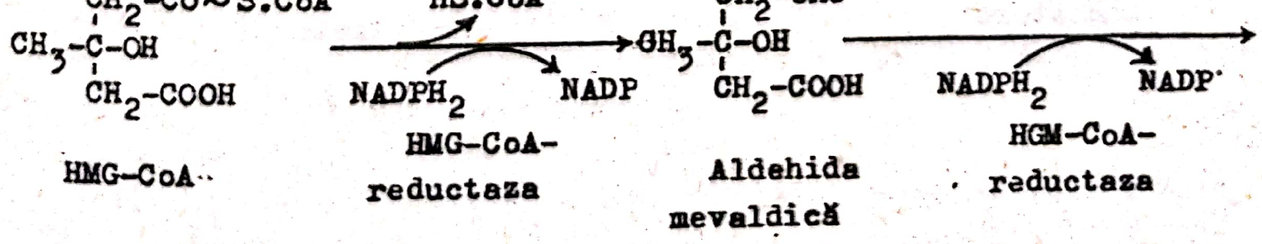
zează în microzomi iar al doilea în mitocondrii, existînd deci două căi paralele cu sedii diferite, ambele căi avînd ca precursor acetatul activ.

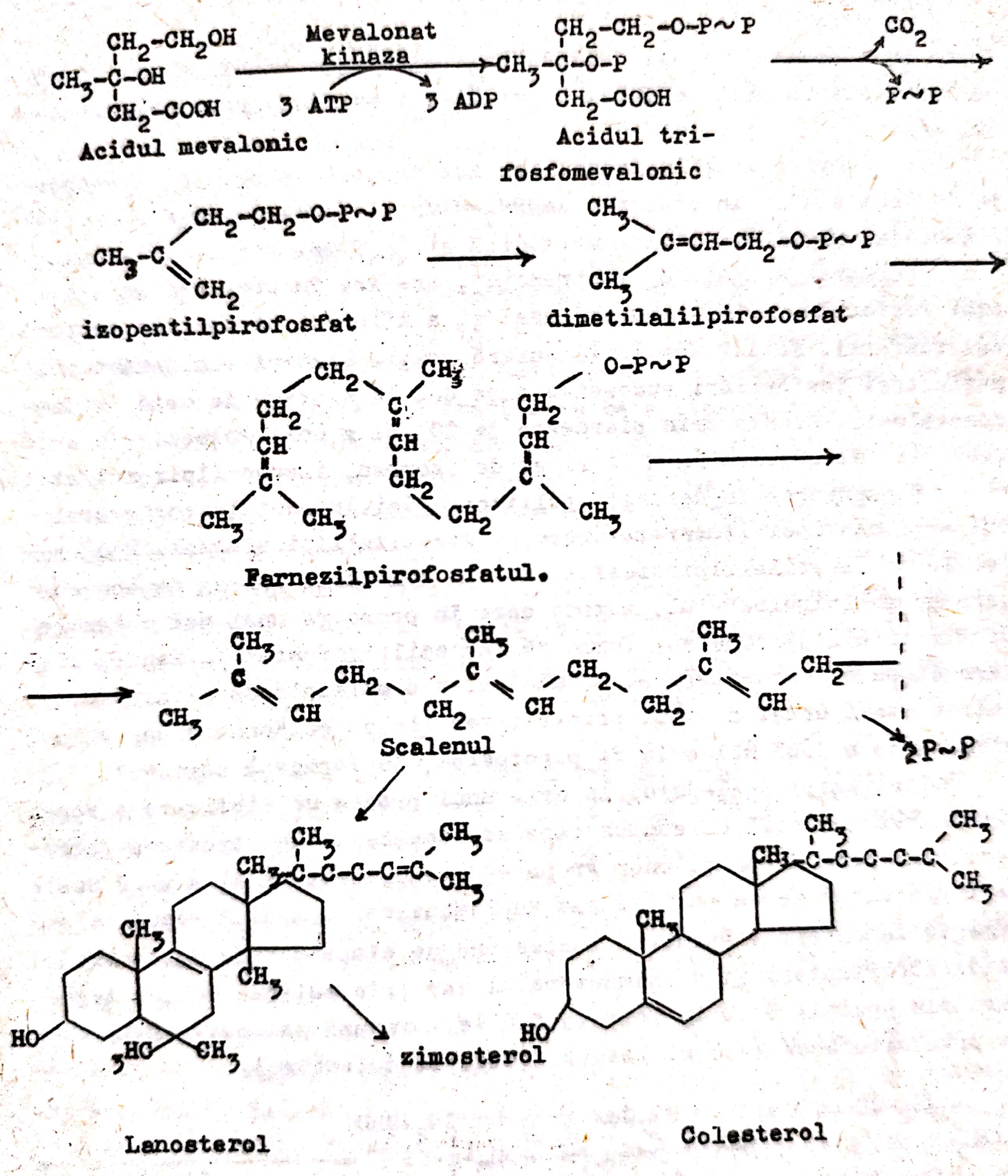
Biosinteza mevalonatului, are loc printr-o secvenţă de reducere în două stadii în prezenţa $NADPH_2$-ului şi a unei enzime HMG-CoA-reductaza. Rezultă aldehida mevaldică şi în final acidul mevalonic.

Formarea unităţilor izoprenoide, are loc în prezenţa unei enzime fosforilante (mevalonatkinaza) şi a ATP-ului ca donator de radical fosforil. Acidul mevalonic suferă, graţie acestui echipament enzimatic, trei fosforilări succesive care duc la sinteza de acid trifosfomevalonic. Acesta prin pierderea de CO_2 şi a unei molecule de acid fosforic, dă naştere la un derivat de izopren, izopentilpirofosfatul.

Condensarea în derivaţi poliizoprenici. Izopentilpirofosfatul sub acţiunea unei izomeraze trece în dimetilalilpirofosfat. Două molecule de dimetilalilpirofosfat, dau în urma unui proces de condensare geranilpirofosfatul, compus care în prezenţa unei noi molecule de dimetilalilpirofosfat, formează farnezilpirofosfatul. Pentru fiecare etapă de condensare se elimină cîte o moleculă de pirofosfat. Intr-o etapă următoare tot printr-o reacţie de condensare dar prin eliminarea a două molecule de pirofosfat, se formează scalenul.

Ciclizarea scalenului. In urma unui proces de ciclizare a scalenului se formează un compus care se deosebeşte de structura colesterolului prin prezenţa unor grupe $-CH_3$ suplimentare şi a unor duble legături diferite ca poziţie sau suplimentare. Compusul rezultat se numeşte lanosterol. Printr-o succesiune de etape pierde radicalii metil suplimentari şi dă zimosterolul iar prin mutarea dublei legături din poziţia 9-10 în poziţia 5-6 se formează desmosterolul, care prin saturarea catenei laterale duce la colesterol.




Mevalonat kinaza
3 ATP
3 ADP
CO_2
P~P
Acidul mevalonic
Acidul trifosfomevalonic
izopentilpirofosfat
dimetilalilpirofosfat
Farnezilpirofosfatul.
Scalenul
2P~P
zimosterol
Lanosterol
Colesterol

Colesterolul absorbit cît şi cel sintetizat în organism se elimină prin bilă. Cantitatea zilnică eliminată este în jur de 2 g. In bilă colesterolul se găseşte sub formă liberă şi în stare solubilă, datorită formării acestuia cu acizii biliari a unui complex solubil de acizi coleinici. O parte din colesterol este reabsorbit de mucoasa intestinală şi prin vena portă ajunge din nou în ficat, formînd ciclul enterohepatic al colesterolului. O altă parte se elimină prin materiile fecale fie ca atare, fie sub formă de coprosterol şi colestanol.

Secvenţa de reacţii prin care are loc transformarea colesterolului în coprosterol este următoarea: colesterol⟶colestenonă⟶ coprosterol⟶colestanol.

Aceste etape sînt posibile datorită acţiunii enzimatice a florei intestinale. Colesterolul suferă un proces de oxidare, formînd colestenona, înainte ca aceasta să ajungă în intestin. In urma unui proces de hidrogenare a acestuia din urmă, sub acţiunea enzimatică a florei microbiene şi transformarea lui în coprosterol sau sub acţiunea unor enzime tisulare se transformă în colestanol.

Coprosterolul reprezintă un sterol saturat şi neabsorbabil ca şi colestanolul şi tocmai datorită acestei proprietăţi poate fi eliminat prin materiile fecale.

Biosinteza acizilor biliari,

Acizii biliari sînt compuşi organici, biologic activi, rezultaţi din degradarea colesterolului. Acest proces de transformare biologică a fost dovedit prin folosirea colesterolului marcat cu deuteriu sau cu carbon radioactiv.

Ficatul reprezintă singurul organ capabil să oxideze aproape 70-80 % din colesterol şi să-l transforme în acizi biliari. Rolul ficatului în metabolismul colesterolului este dublu, el participînd atît la sinteză cît şi la degradarea lui, echilibru care este realizat de integritatea funcţională a hepatocitului. Acizii biliari se elimină conjugaţi cu glicocolul sau taurina.

Caracteristicile structurale ale acizilor biliari. Acizii biliari prezintă o structură caracterizată prin:

-inel sterolic saturat

- catenă laterală formată numai din cinci atomi de carbon care

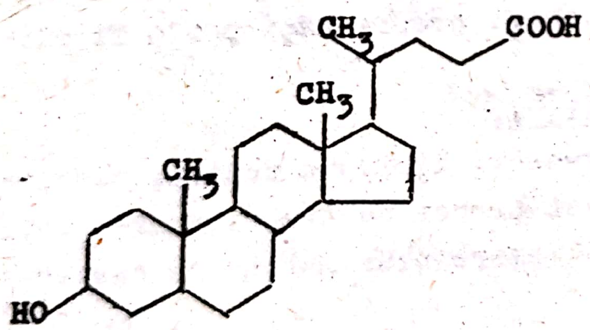
prezintă ca funcţie terminală o grupare carboxil.

- deosebirea dintre ac. biliari se datoreşte prezenţei în inelul sterolic a unor funcţii hidroxilice suplimentare, în poziţia 7 şi 12 în afară de hidroxilul din poziţia 3 care există şi la colesterol.

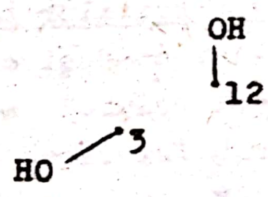
Cei trei acizi biliari sînt următorii: ac. litocolic, ac. dezoxicolic şi ac. colic. Secvenţa de reacţii în formarea acizilor biliari este următoarea:

Modificarea la nivelul inelului sterolic, prin hidrogenarea dublei legături de la C_5-C_6 şi introducerea unor grupe hidroxil în inelul sterolic care fac ca prin numărul şi poziţia acestora hidroxili să se deosebească ac. biliari între ei

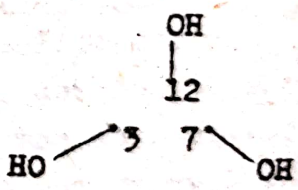
Clivarea catenei laterale, care se desfăşoară printr-un proces oxidativ cu formare de CO_2, reacţie catalizată de colesteroloxidaza, la care se alătură un echipament de cofactori (ATP,NAD,Mg^{++}). In final compuşii prezintă următoarea structură chimică:



Ac. litocolic



Ac. dezoxicolic



Ac. colic

Funcţiile ac. biliari sînt următoarele: asigură digestia şi absorbţia lipidelor, activează lipaza pancreatică, stimulează peristaltismul intestinal, intensifică funcţia antitoxică a ficatului şi formează complexi coleinici asigurînd transportul ac. graşi prin mucoasa intestinală.

Excreţia acizilor biliari, se face sub formă conjugată cu glicocolul şi taurina. Procesul are loc între funcţia carboxi-

lică a acizilor biliari şi funcţia aminică a acizilor aminaţi respectivi între care se stabileşte o legătură amidică. Procesul de conjugare se realizează prin următoarea succesiune de reacţii: activarea acizilor biliari şi conjugarea lor.

Activarea acizilor biliari, are loc în prezenţa de HS.CoA şi a moleculei de ATP ca donator de energie, cu formare de colil-CoA .

$$\text{Ac. colic -COOH} \xrightarrow[\text{HS.CoA}]{\text{ATP} \to \text{AMP + P P}} \text{Colil-Co} \sim \text{S.CoA}$$

Conjugarea acizilor biliari cu glicocolul sau taurina duce la acidul taurocolic sau glicocolic.

$$\text{Colil-Co} \sim \text{S.CoA} \xrightarrow[\text{HS.CoA}]{\text{Glicocol}} \text{Ac glicocolic}$$

Acizii biliari sintetizaţi, sînt eliminaţi prin bilă în intestin. Aici asistăm la un proces de reabsorbţie prin peretele intestinal şi prin vena portă ajung la ficat formînd un circuit enterohepatic. O parte din acizii biliari în proporţie de 10 % sînt excretaţi prin materii fecale sub formă degradată.

Transformarea colesterolului în hormoni steroizi, are loc în etape enzimatice catalizate de sisteme specifice. Reacţiile caracteristice sînt de oxidoreducere şi hidroxilare, implicînd modificări atît în catena laterală a colesterolului cît şi a scheletului sterolic. Ca urmare asistăm la transformarea colesterolului în pregnenolonă, progesteronă şi în hormoni din grupa hormonilor corticosuprarenalieni.

Reglarea metabolismului acizilor graşi

Reglarea metabolismului acizilor graşi, se referă atît la reglarea calitativă, adică la factorii care permit sinteza unui amestec dat de acizi graşi într-un ţesut determinat, cît şi la reglarea cantitativă a metabolismului lor, legată de patru tipuri de factori: celulari, hormonali, nervoşi şi stimuli externi ai organismului.

Mecanismul reglării se exercită asupra acizilor graşi cu catenă lungă (superioară lui C_{14}). Acizii graşi cu catenă scurtă (C_2-C_{12}) scapă tuturor controalelor. Aceştia din urmă diferă prin enzime specifice care asigură metabolismul lor, prin proprietăţi fizice ca-

racteristice, o absorbţie intestinală care urmează calea venei porte, spre deosebire de acizii graşi cu catenă superioară lui C_{14} care urmează calea limfatică.

Ficatul, reţine aproximativ 40 % din lipidele venei porte. Catabolismul la acest nivel se adresează la mai bine de 60 % din acizii graşi, care merg pînă la stadiul terminal de acetat activ. Prin funcţia lipopexică, ficatul fixează grăsimile iar prin cea lipodieretică desface grăsimile în produşi ce sînt ulterior metabolizaţi. Lipaza reprezintă enzima principală care hidrolizează grăsimile. Lipaza din sînge este de origine hepatică.

Ţesutul adipos este de asemeni sediul unei intense activităţi metabolice. Depozitul de grăsime este obiectul unei reînoiri continui în acizi graşi, a cărei perioadă de reînoire a fost evaluată la opt zile la şoarecii de experienţă. Factorul nutriţional modifică aceste raporturi. In ţesutul adipos sînt prezente două enzime, lipoproteinlipaza, activată de heparină şi lipaza, activată de adrenalină şi ATP.

Factorii lipotropi, ca colina, carnitina, joacă rol metabolic; colina ridicînd tournoverul fosfolipidelor ia carnitina participînd în procesul de degradare oxidativă a acizilor graşi cu catenă lungă.

Factorii hormonali secretaţi de hipofiza anterioară, tiroidă, şi pancreas, influenţează metabolismul lipidic. Astfel, pancreasul, intervine prin secreţia de insulină care activează lipogeneza, prin creşterea nivelului acetatului activ şi a sintezei de $NADPH_2$ celular, şi prin secreţia de hormon lipocaic care activează formarea de fosfolipide la nivelul ficatului, micşorează cetonemia la diabetici şi metabolizează grăsimile din ficat.

Sistemul nervos central exercită un control periferic şi un control central. Parasimpaticul comandă stocajul grăsimilor, iar simpaticul lipoliza şi metabolizarea acizilor graşi liberi. Nucleul central median şi nucleul latero-median sînt în relaţii directe cu centrul apetitului şi al foamei care pot orienta metabolismul lipidic.

Tulburările metabolismului lipidic.

Obezitatea

Obezitatea se caracterizează prin depunerea patologică regională şi generalizată de grăsimi, greutatea corpului crescînd pînă la valori destul de mari.

Unele forme de obezitate sînt datorită leziunilor hipotalamice sau tulburărilor endocrine. Obezitatea obişnuită, aşa numita obezitate simplă se datoreşte aportului alimentar crescut şi a unei activităţi musculare reduse. Deseori obezul, deşi poate apărea ca un mîncător normal totuşi, el consumă alimente concentrate. Ca urmarea a aportului crescut de alimente, a unui fel de viaţă particulară, are loc creşterea în greutate a individului. Paralel se constată şi unele tulburări ale metabolismului lipidic ce se manifestă prin creşterea constantelor biochimice legate de acestea.

Astfel, apare un paralelism între creşterea în greutate şi concentraţia colesterolului seric cu modificarea raportului beta/alfa lipoproteine. Creşterea concentraţiei moleculelor mari lipoproteice s-ar datora unei insuficienţe hepatice.

Preţul obezităţii este reprezentat de diabet şi ateromatoză, diabetul fiind în general " nebunia oamenilor graşi" iar obezitatea " poarta deschisă a diabetului "

Diabetul.

Cauza primară a diabetului o reprezintă hipoinsulinemia, care produce în mod direct o dereglare a metabolismului glucidic şi indirect o perturbare a metabolismului lipidic. Dereglările mai importante ale metabolismului lipidic sînt: scăderea lipogenezei, acumularea de acetil-CoA, hiperlipemia, hipercolesterolemia şi acidoza .

Scăderea lipogenezei, se datoreşte unei insuficienţe în utilizarea glucozei. O consecinţă a acesteia este scăderea concentraţiei de $NADH_2$ şi $NADPH_2$ care se sintetizează în cursul metabolismului glucid. Scăderea sintezei acestora, care joacă rol în procesele de degradare a acizilor graşi ca şi în procesul de biosinteză reductivă, deplasează echilibrul în spre degradarea acizilor graşi, ceea ce duce la formarea de corpi cetonici. In diabet raportul NADP/NADPH şi NAD/NADH este crescut, datorită micşorării concentraţiei formelor

reduse. O consecinţă a acestui proces este deci dereglarea procesului de lipogeneză, care se manifestă printr-o scădere a sintezei de acizi graşi şi în acelaşi timp printr-o creştere a oxidării acestora ca un efect de compensaţie energetică.

Acumularea de acetil-CoA.

Acumularea de acetil-CoA se datoreşte faptului că ciclul lui Krebs nu este funcţional decît în parte şi deci acetatul activ nu este ars în totalitate pînă la CO_2 şi apă. Acumularea de acetat activ duce la o creştere a sintezei endogene de colesterol şi la apariţia de corpi cetonici.

Hiperlipemia, se datoreşte mobilizării excesive a grăsimilor de depozit, care încearcă, fără să izbutească, ca să suplinească utilizarea defectuasă a glucidelor.

Hipercolesterolemia favorizează procesul de ateromatoză.

Acidoza diabetică, Acumularea de acetat activ determină creşterea formării de corpi cetonici (acetoacetat, beta-hidroxibutirat, acetonă) care nu mai pot fi metabolizaţi în totalitate de către unele ţesuturi. Ca urmare asistăm la o acumulare a acestora în sînge şi apariţia lor în urină constituind cetonemia şi cetonuria. Cetoza este deci dependentă de o balanţă echilibrată a acestor două procese. Faptul că, corpii cetonici se elimină sub formă de săruri, deci consumă alcalii din organism, imprimă organismului şi o stare de acidoză.

Hiperlipemia esenţială

Sub termenul de hiperlipemie esenţială se înţelege un sindrom caracterizat prin creşterea grăsimilor neutre din ser peste 7 g ‰, de etiologie necunoscută. Datorită faptului că în unele cazuri, hiperlipemia are un caracter familial, afecţiunea a primit denumirea de hiperlipemie familială.

De multe ori ea este pusă în evidenţă în mod întîmplător, după recoltarea sîngelui, ... Prin separare, serul prezintă aspectul lăptos, care se datoreşte cantităţilor mari de chilomicroni. Aceştia sînt mult mai mari şi mai bogaţi în colesterol şi fosfolipide decît cei normali.

Acumularea de grăsimi neutre se face în special sub formă de

chilomicroni care din cauza deficitului depurării plasmatice, întîrzie în ser şi captează o parte din colesterol şi fosfolipide.

Creşterea permanentă, nelegată de vreo altă afecţiune sau de o alimentaţie bogată în grăsimi, a lipidelor totale, constituie semnul major de laborator. Studiul electroforetic al grăsimilor, prin efectuarea unei lipidograme, prezintă o creştere a fracţiunii chilomicronilor şi o creştere a beta-lipoproteinelor.

Colesterolul seric prezintă valori ridicate, creşterea fiind pe seama fracţiunii libere. Fosfolipidele sînt deasemeni crescute, raportul colesterol/fosfolipide fiind crescut peste unitate.

Făcînd proba de încărcare cu grăsimi, se observă o întîrziere în apariţia săgeţii hiperlipemice şi o întîrziere în revenirea la valoarea iniţială, a grăsimilor totale.

Ateroscleroza.

Ateroscleroza reprezintă o boală metabolică degenerativă în care tulburările metabolismului lipidic au o importanţă majoră în apariţia şi desvoltarea leziunilor aterosclerotice.

Sindromul umoral al aterosclerozei se caracterizează prin:
- modificarea cantitativă a lipidelor totale.
- dereglarea metabolică a colesterolului.
- inversiunea raportului colesterol/ fosfolipide.
- concentraţia anormală de macromolecule complexe lipoproteice

Lipidele totale, sînt crescute atît în stadiul umoral preclinic cît şi în faza funcţională al stadiului clinic al bolii, fiind urmată de hipercolesterolemie.

Hiperlipemia alimentară provocată, arată prezenţa unui vîrf hiperlipemic mai mare şi o hiperlipemie prelungită, fapt ce traduce o scădere a toleranţei la lipide.

Colesterolemia, prezintă valori destul de apreciabile. Pot exista însă şi indivizi în aparenţă sănătoşi, cu colesterolemie crescută şi invers ateromatoşi cu colesterol în limite normale,

Lipoproteinele, prezintă caracteristic pentru ateroscleroză, creşterea fracţiunii beta, fracţiune bogată în colesterol. Determinarea beta lipoproteinelor, reprezintă cel mai fidel şi constant test biochimic pentru faza clinic manifestă a aterosclerozei.

P R O T I D E

Rolul protidelor ca substrat de bază al substanţei vii, face ca ele să se diferenţieze în funcţie de natura lor individuală sau de specie.

Structura moleculelor proteice, relaţia între funcţia lor biologică şi activitate este problema principală a biochimiei contemporane.

O clasificare riguroasă a proteinelor este greu de făcut; există criterii de împărţire foarte variate, putîndu-se clasifica proteinele după solubilitatea lor, după compoziţia chimică, etc.

O clasificare generală a proteinelor se poate face astfel:

- proteine simple, holoproteine sau proteine propriu zise, care prin hidroliză dau exclusiv acizi aminaţi şi
- proteide, heteroproteine sau proteine conjugate, care mai conţin glucide, lipide sau alte substanţe.

Proteinele simple conţin aproximativ 50 % C, 7 % H, 23 % O_2, 16 % N, 0-3 % S. Aceste proteine sînt copolimeri liniari ai α-aminoacizilor în care unităţile sînt legate prin legături peptidice. Moleculele care conţin numai secvenţe scurte de aminoacizi sînt cunoscute sub numele de peptide sau polipeptide.

Proteinele conjugate sînt formate pe lîngă aminoacizi şi din alţi compuşi care constuie gruparea prostetică. Gruparea prostetică poate fi formată din acizi nucleici, oligo sau polizaharide, lipide, ioni metalici, etc. Deci proteinele conjugate la rîndul lor vor putea fi împărţite în mai multe categorii în funcţie de natura acestui grup prostetic.

AMINOACIZII

Sînt substanţe cu funcţii mixte, caracterizate prin prezenţa grupei $-NH_2$ situată în general în poziţie alfa faţă de gruparea $-COOH$ la majoritatea aminoacizilor naturali.

In funcţie de poziţia grupării aminice în moleculă, faţă de gruparea carboxil, aminoacizii sînt de mai multe feluri: α, β, γ etc

Unii aminoacizi au în structura lor două sau mai multe grupări aminice sau carboxilice, sau alte grupări ca: -OH, -SH pe lîngă cele două funcţii de bază.

Aminoacizii se denumesc, conform nomenclaturii raţionale, prin adăugarea prefixului amino la numele acidului, indicînd totodată poziţia grupei aminice în moleculă. Pe lîngă această denumire, în special pentru aminoacizii naturali, se utilizează în continuare şi denumiri uzuale.

$$\underset{NH_2}{R-\overset{\alpha}{C}H} - COOH \qquad\qquad R-\underset{NH_2}{\overset{\beta}{C}H}-\overset{\alpha}{C}H_2-COOH$$

α- aminoacid $\qquad\qquad$ β-aminoacid

Aminoacizii în stare liberă se găsesc în cantitate foarte mică.

O împărţire a aminoacizilor se poate face în primul rînd după numărul grupărilor funcţionale bazice sau acide, sau după forma catenei - liniari sau ciclici.

- **Aciclici**
  - simpli
    - monoaminomonocarboxilici
    - monoamino-dicarboxilici
    - diamino-monocarboxilici
  - micşti
    - hidroxiaminoacizi
    - tioaminoacizi
- **Ciclici**
  - aromatici
  - heterociclici

Se mai pot clasifica în: aminoacizi esenţiali, pe care organismele animale nu-i pot sintetiza (ei fiind procuraţi prin alimentaţie) şi aminoacizi neesenţiali, pe care organismul îi sintetizează.

In structura proteinelor animale au fost identificaţi circa 22 aminoacizi, unii din ei fiind acizi aminaţi esenţiali.

Structura aminoacizilor.

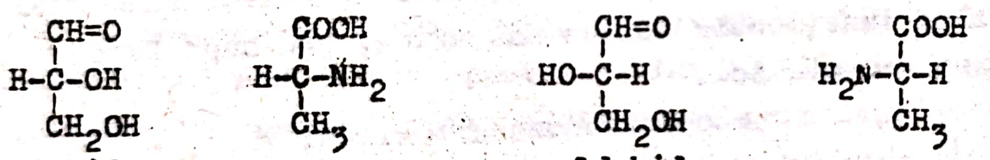
Aminoacizii naturali, cu molecula mai mare de 2 atomi de C, avînd în structură un carbon asimetric, prezintă activitate optică.

Interrelaţiile în configuraţia aminoacizilor au fost stabilite pe baza comparării cu configuraţia acidului L-lactic, care la rîndul său a fost comparat cu L-gliceraldehida.

In cazul seriilor D şi L a aminoacizilor, semnificaţia este oarecum diferită faţă de zaharuri. La aminoacizi, se referă la configuraţia atomului de C asimetric vecin cu gruparea -COOH.

Toţi aminoacizii din proteinele naturale au aceeaşi configuraţie absolută la carbonul alfa, care este deobicei notată cu L în seria aminoacizilor, dar care nu se referă la direcţia de rotire a planului luminii polarizate.

In moleculele proteice sînt prezenţi numai L-aminoacizii pentru care sistemele enzimatice posedă specificitate de substrat, pot fi deci asimilaţi de către organismele superioare; altfel spus configuraţia aminoacizilor are o deosebită semnificaţie biologică.



aldehida D-glicerică D-alanină aldehida L-glicerică L-alanină

In ceea ce priveşte sensul rotirii planului luminii polarizate, s-a constatat experimental că, D-alanina roteşte spre stînga (-), iar L-alanina spre dreapta (+).

Proprietăţi fizice.

Sînt substanţe incolore, cristalizate, se topesc la temperaturi ridicate. Sînt solubili în apă şi insolubili în dizolvanţi nepolari, asemănîndu-se foarte mult cu electroliţii.

Au caracter amfoter datorat prezenţei celor două grupări funcţionale, acidă şi bazică. Au structura unor amfioni sau ioni bipolari: $^{-}OOC - \underset{R}{\underset{|}{CH}} - \overset{+}{N}H_3$

Formează săruri cu acizii şi cu bazele. In mediu acid se comportă ca baze, iar în mediu bazic ca acizi:

$$H_3\overset{+}{N}-\underset{R}{CH}-COO^- + H^+ \ (H_3^+O) \rightleftharpoons H_3\overset{+}{N}-\underset{R}{CH}-COOH + H_2O$$

$$H_3\overset{+}{N}-\underset{R}{CH}-COO^- + OH^-(\text{bază}) \longrightarrow H_2N-\underset{R}{CH}-COO^- + H_2O$$

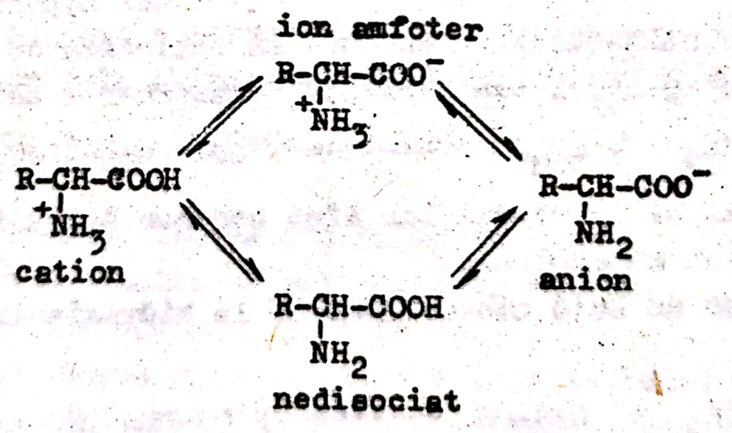
La adăugarea în soluţia unui aminiacid, a unei baze sau acid, pH-ul soluţiei nu se schimbă apreciabil, proprietate pe care se bazează utilizarea aminoacizilor ca substanţe tampon.

Amfionul nu contribuie la transportul curentului, nu migrează în cîmpul electric, fiind atras în mod egal de catod şi anod.

La cele două reacţii de mai sus, se poate determina constanta de ionizare acidă (K_a) şi bazică (K_b) conform legii acţiunii maselor, unde variaţia concentraţiei apei fiind mică va fi neglijată.

In legătură cu caracterul amfoter al aminoacizilor o importanţă deosebită o are punctul izoelectric; acesta reprezintă pH-ul soluţiei la care aminoacidul este ionizat în mod egal ca acid şi ca bază, deci conţine în proporţie egală anioni şi cationi ($pH=pH_i$)

La un pH izoelectric (pH_i) acidul aminat nu migrează; există un amestec de formă nedisociată şi formă disociată în egală măsură cu grupări acide şi bazice (forma amfoteră):



Punctul izoelectric al aminoacizilor monoaminomonocarboxilici se află în jurul pH-ului neutru, imediat sub pH 7. Pentru aminoacizii monoamino-dicarboxilici pH_i este în mediu puternic acid, iar pentru diamino dicarboxilici pH_i se află în mediu bazic.

La pH = pH_i solubilitatea aminoacizilor este minimă şi bazat pe aceasta se poate determina pH_i al unui aminoacid.

Aminoacizii aromatici absorb lumina la lungimi de undă mici. Absorbţia în ultraviolet a aminoacizilor permite dozarea spectrofotometrică a proteinelor.

Proprietăţi chimice.

Reacţiile aminoacizilor sînt aceleaşi ale grupelor funcţionale, carboxil, amino şi diverselor altor grupe prezenţe în lanţ.

1.- Reacţii date de gruparea -COOH. Aminoacizii vor da reacţiile caracteristice acestei funcţii: vor forma săruri cu hidroxizii alcalini şi cu metale; cu alcoolii vor da reacţii de esterificare, iar prin decarboxilare vor forma aminele respective.

2.- Reacţiile grupei amino ($-NH_2$).

- Acilarea grupei aminice duce la pierderea caracterului bazic şi aminoacizii acilaţi vor avea tăria acizilor carboxilici obişnuiţi. Se obţin derivaţi N-acilaţi cu ajutorul clorurilor acide. Ex. glicocolul cu clorura de benzoil duce la obţinerea acidului hipuric, acesta reprezentînd pentru organism o posibilitate de detox..iere a acidului benzoic. Această reacţie are loc la nivelul ficatului şi a rinichiului.

$$\underset{\text{glicocol}}{HOOC-CH_2-NH_2} + Cl-CO-C_6H_5 \longrightarrow \underset{\text{ac. hipuric}}{HOOC-CH_2-NH-CO-C_6H_5}$$

-Alchilarea aminoacizilor conduce la obţinerea de betaine: astfel glicocolul poate forma derivatul cuaternar - betaina

$$HOOC-CH_2-NH_2 + CH_3I \longrightarrow {}^{-}OOC-CH_2-\overset{+}{N}(CH_3)_3$$

Aceste betaine la rîndul lor sînt donoare de radical metil în diferitele reacţii metabolice.

-Dezaminarea cu acid azotos conduce la hidroxiacizi şi degajare de azot:

$$HOOC-CH_2-NH_2 + O{=}N-OH \longrightarrow HOOC-CH_2-OH + N_2 + H_2O$$

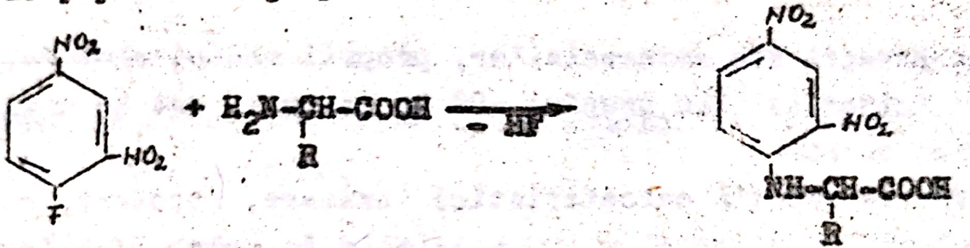
Această reacţie este cantitativă şi din acest motiv poate fi utilizată la dozarea cantitativă a grupelor $-NH_2$ din aminoacizi şi proteine, prin metoda van Slyke. Prin dezaminări reductive, în organism, sub influenţa enzimelor se obţin acizi saturaţi.

-Cu aldehidele, aminoacizii reacţionează conducînd la compuşi numiţi baze Schiff, acestea fiind intermediari la un mare număr de reacţii enzimatice:

$$HOOC-\underset{R}{CH}-NH_2 + O{=}CH_2 \longrightarrow HOOC-\underset{R}{CH}-N{=}CH_2 + H_2O$$

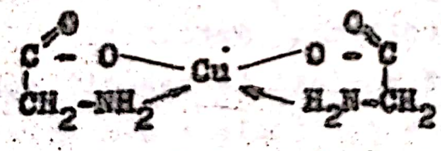
Pe această reacţie se bazează titrarea cu hidroxizi alcalini a aminoacizilor (metoda Sörensen - formol titrarea).

- Cu dinitro-fluorbenzenul (DNFB), aminoacizii formează derivaţi cu spectru de absorbţie caracteristic. Formarea acestor compuşi este utilizată pentru identificarea aminoacizilor terminali din molecula peptidelor şi proteinelor:



5.- Proprietăţi datorate prezenţei celor două grupe funcţionale:

- Aminoacizii formează săruri complexe interne (chelaţi) cu metalele grele (Cu, Co, Mn); aceste complexe sînt greu solubile, stabile şi colorate specific:

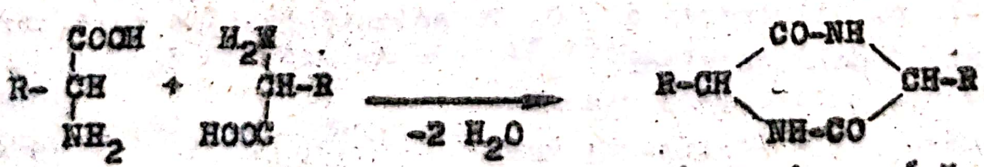


- Por reacţiona moleculele de aminoacizi între ei formînd legături peptidice prin eliminarea intermoleculară de apă:

$$H_2N-\underset{R}{CH}-COOH + H_2N-\underset{R}{CH}-COOH \longrightarrow H_2N-\underset{R}{CH}-CO-NH-\underset{R}{CH}-COOH$$

Grupele $-NH_2$ şi -COOH libere din dipeptidul astfel format pot fixa alţi aminoacizi conducînd la polipeptide. Formarea acestor legături -CO-NH- stă la baza sintezei proteinelor.

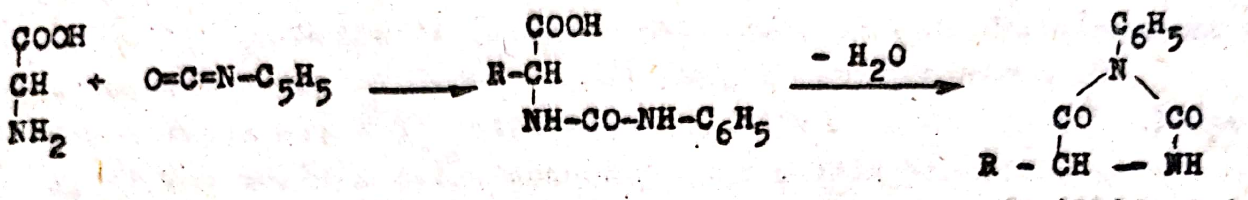
- Formează dicetopiperazină prin reacţia între doi aminoacizi cu formarea a două legături peptidice şi închiderea unui ciclu:



dicetopiperazină

- Formează hidantoine (substanţe optic active) reacţionînd cu

fenilizocianat sau fenilizotiocianat, reacţie care este utilizată pentru identificarea aminoacizilor:



fenilhidantoină

4.- Reacţii ale aminoacizilor, proprii radicalului R:

- Aminoacizii cu grupări -SH în moleculă pot da unele reacţii specifice cu Pb.

Vor da reacţii caracteristice (oxidare, reducere, esterificare, eterificare) grupelor -OH existente în molecula hidroxiaminoacizilor;

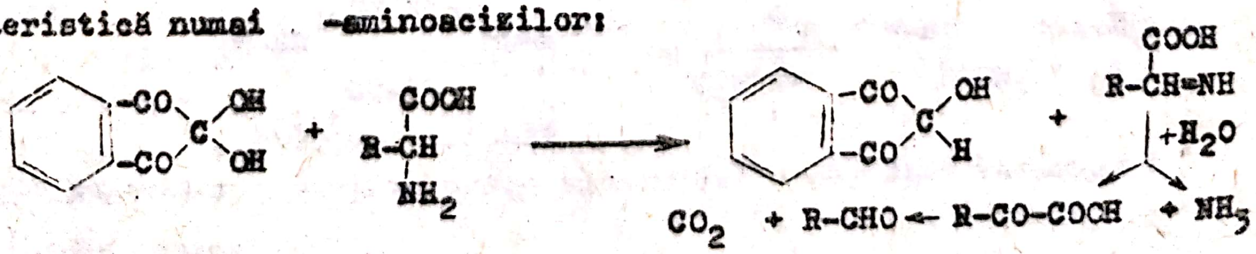
- Nucleul aromat, imprimă proprietatea aminoacizilor respectivi de a da reacţii de halogenare, cuplare cu săruri de diazoniu.

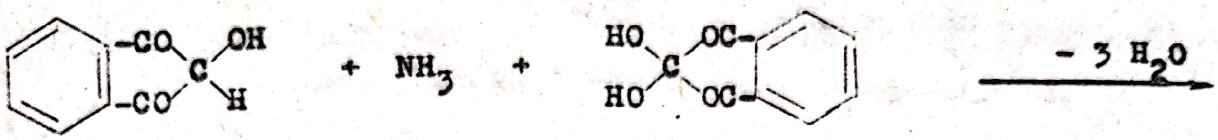
- Nucleul indolic imprimă caracteristici noi, dînd posibilitatea formării compuşilor coloraţi, specifici.

- Sînt cunoscute o gamă variată de reacţii specifice de culoare pentru grupările funcţionale particulare din aminoacizi. Aceste reacţii sînt utilizate în scopul determinărilor calitative şi cantitative a aminoacizilor. In multe cazuri, aceste reacţii pot fi utilizate pentru aminoacizii combinaţi în peptide sau în proteine.

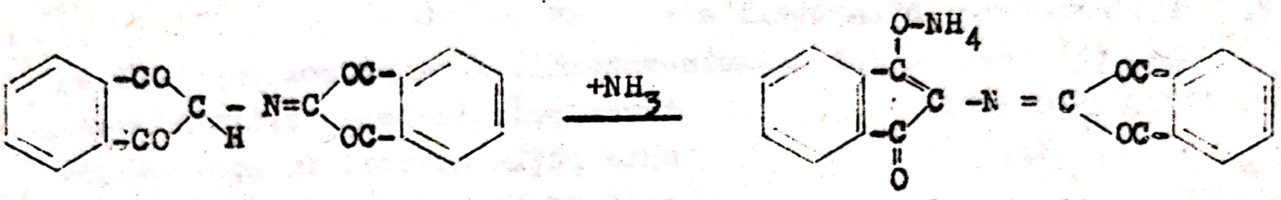
Ex. de astfel de reacţii de culoare este:

Reacţia cu ninhidrină. Aminoacizii formează cu ninhidrina un complex colorat eliminînd NH_3, CO_2 şi o aldehidă. Reacţia are loc într-o primă etapă cu formare de ninhidrină redusă, care apoi va reacţiona cu o nouă moleculă de ninhidrină şi cu NH_3, eliberat în prima fază, formînd un complex colorat albastru care are maximum de absorbţie la 570 nm. Eliberarea de CO_2 în această reacţie este caracteristică numai -aminoacizilor:





hidrindantină   ninhidrină



compus colorat purpur   compus colorat albastru

Această reacţie este folosită la studiul identificării aminoacizilor prin cromatografie.

Principalii aminoacizi găsiţi în proteine.

1. Aminoacizii alifatici monoamino monocarboxilici:

L-Glicocolul sau acidul aminoacetic. Acesta poate fi sintetizat de organism; nu prezintă activitate optică, este solubil în apă, are gust dulce.

CH_2-COOH (cu NH_2 la CH_2)

L-Alanina sau acidul α-aminopropionic. Este solubil în apă; se găseşte sub formă de cristale, de culoare albă. Este sintetizat de organismul animal prin reacţii de transaminare.

$CH_3-CH(NH_2)-COOH$

Oxidarea alaninei conduce la serină. Este printre puţinii aminoacizi care se întîlnesc în natură şi sub forma de β- alanină în constituţia carnozinei şi a anserinei.

L-Valina sau acidul α-aminoizovalerianic este indispensabil pentru om; este necesar, în special, pentru creşterea animalelor mici.

$(CH_3)_2CH-CH(NH_2)-COOH$

L-Leucina sau acidul α-aminoizocapronic se găseşte în toate proteinele; deosebit de bogată în leucină este globina- leucina cristalizează repede şi este puţin solubilă în apă.

$(CH_3)_2CH-CH_2-CH(NH_2)-COOH$

L-Izoleucina cănţinînd în moleculă 2 C asimetrici se găseşte sub forma a patru izomeri optici.

$$\begin{array}{l} CH_3-CH_2 \\ \quad\quad\quad\quad\;\; >CH-\;\underset{\displaystyle NH_2}{\underset{|}{CH}}-\;COOH \\ \quad CH_3 \end{array}$$

2. Acizi monoamino dicarboxilici:

L-Aspartic sau acidul α-aminosuccinic este un component al tuturor proteinelor-; cristalizează, este puţin solubil în apă. Se găseşte mai ales sub formă de asparagină (amida corespunzătoare acidului aspartic). Pentru organismul animal reprezintă o sursă de acid citric fiind un precursor al acestuia.

$$HOOC-CH_2-\underset{\displaystyle NH_2}{\underset{|}{CH}}-COOH$$

Acidul L-Glutamic sau acidul α-aminoglutaric este unul din produsele multor reacţii metabolice, constituind totodată şi substratul unor enzime. In organismele animale se găseşte liber şi sub formă de glutamină (amida acidului glutamic). Este indispensabil celulei nervoase. Se întîlneşte în natură şi sub forma D-glutamic în special în proteinele tumorilor canceroase.

$$HOOC-CH_2-CH_2-\underset{\displaystyle NH_2}{\underset{|}{CH}}-\;COOH$$

3. Aminoacizii diamino monocarboxilici:

L-Lizina este un aminoacid solubil în apă; indispensabil organismului animal; stimulează procesele de osificare.

$$\underset{\displaystyle NH_2}{\underset{|}{CH_2}}\;-\;CH_2-(CH_2)_2-\underset{\displaystyle NH_2}{\underset{|}{CH}}-\;COOH$$

L-Hidroxilizina sau acidul diamino-δ-hidroxi caproic

$$H_2N-CH_2-\underset{\displaystyle OH}{\underset{|}{CH}}-CH_2-\;CH_2-\;\underset{\displaystyle NH_2}{\underset{|}{CH}}-\;COOH$$

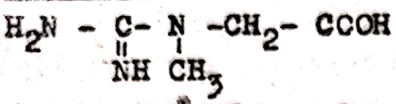
L-Arginina sau acidul α-amino guanidino-valerianic. In ficat este hidrolizată de către arginază cu formare de ornitină şi uree.

$$H_2N-\underset{\displaystyle NH}{\underset{\|}{C}}-NH-CH_2-CH_2-CH_2-\underset{\displaystyle NH_2}{\underset{|}{CH}}-COOH$$

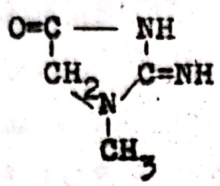
L-Ornitina nu se găseşte în structura proteinelor- Are rol în procesele de detoxifiere.

$$\underset{\displaystyle NH_2}{\underset{|}{CH_2}}-CH_2-CH_2-\underset{\displaystyle NH_2}{\underset{|}{CH}}-\;COOH$$

<u>Creatina</u> sau acidul N-metil-guanidin acetic se găseşte în muşchii vertebratelor cu rol în contracţia musculară sub formă fosforilată.



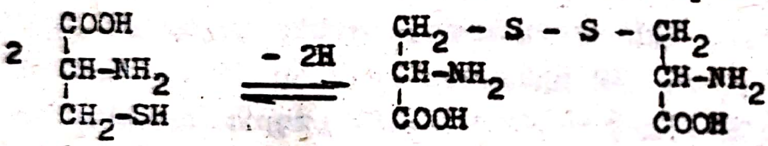
Se poate transforma în amida internă numită creatinină:



4. Aminoacizii cu sulf în moleculă:

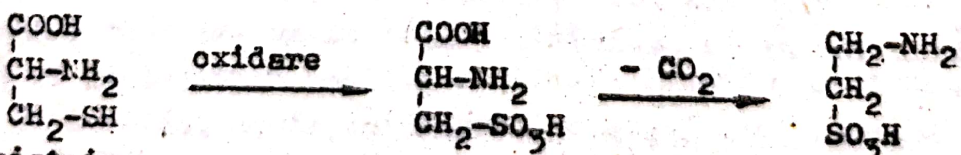
Sînt principalii compuşi reducători în organism, deoarece gruparea -SH cedează uşor hidrogenul. De asemeni radicalul $-CH_3$ legat prin intermediul sulfului, are o reactivitate mult mai mare, utilizîndu-se ca agent de metilare.

<u>L-Cisteina</u> este un aminoacid indispensabil pentru organism cu rol important în procesele de oxidoreducere din organism, oxidîndu-se la cistină. Datorită acestei reacţii reversibile, sistemul cisteină- cistină participă la reacţia de transport de hidrogen în cadrul respiraţiei. Cistina se găseşte în scleroproteine. Este greu solubilă în apă, în condiţii deosebite formează calculi vezicali şi renali. Cisteina intră în componenţa unui tripeptid (glutationul redus), iar cistina în componenţa glutationului oxidat.



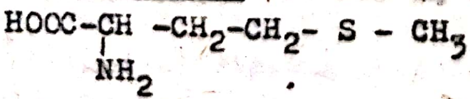
cisteină cistină

In organismul animal, prin oxidare şi decarboxilare, cisteina conduce la formarea taurinei care se cuplează cu acizii biliari sub forma acidului taurocolic.



cisteina ac.cisteinic taurina

<u>L-Metionina</u> cu rol în organismul animal în reacţiile de transmetilare sub forma metioninei active. Este cel mai indispensabil aminoacid pentru organism mai ales în perioada de creştere. Are totodată acţi-



ţiune protectoare asupra ficatului.

5. Hidroxiaminoacizi:

L-Serina sau acidul α-amino-β-hidroxipropionic, are rol important în sinteza cisteinei, a triptofanului; în biosinteza fosfatidelor.

$$HOOC-\underset{NH_2}{CH}-CH_2-OH$$

L-Treonina, acidul α-amino-β-hidroxibutiric, pentru organismul animal, este un aminoacid esenţial deoarece este sintetizat numai în celula vegetală.

$$HOOC-\underset{NH_2}{CH}-\underset{OH}{CH}-CH_3$$

6. Aminoacizi aromatici:

L-Fenilalanina sau acidul α-amino-β-fenilpropionic este un aminoacid esenţial. Participă la sintez hormonilor tiroidieni. Se găseşte în toate proteinele vegetale şi animale Este o substanţă albă, puţin solubilă în apă.

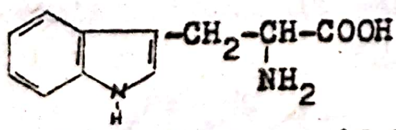
$$HOOC-\underset{NH_2}{CH}-CH_2-C_6H_5$$

L-Tirozina sau acidul α-amino β-hidroxifenil propionic. Este puţin solubil în apă. Pentru organismul animal este important deoarece poate conduce la obţinerea adrenalinei, tiroxinei şi tiraminei. Structura fenolică ceonferă tirozinei proprietatea de a da reacţia Millon (reacţie specifică, de culoare, cu azotat mercuros şi mercuric).

$$HOOC-\underset{NH_2}{CH}-CH_2-C_6H_4-OH$$

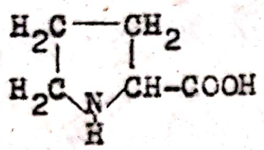
7. Aminoacizi heterociclici:

L-Triptofanul, sau indolilalanina, are în structură un nucleu indolic. Este unul din aminoacizii cu rolul cel mai complex în organism Este factor alimentar indispensabil;



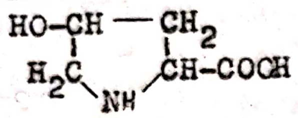
participă la sinteza acidului nicotinic şi deci a vitaminei PP şi a coenzimelor nucleotidice. Lipsa triptofanului din organism duce la tulburări foarte grave. In intestin este transformat în indol, indoxil şi scatol, care apoi la nivelul ficatului prin cuplare, sînt eliminate ca pigmenţi urinari indolici.

L-Prolina sau acidul α-pirolidincarboxilic se găseşte în toate



proteinele animale şi vegetale. Prin oxidare şi deschiderea ciclului conduce la acid glutamic.

L-Hidroxiprolina este derivatul hidroxilat al prolinei. Este solubilă în apă şi are tendinţa de oxidare conducînd la pirol.



Aminoacizii esenţiali nu pot fi sintetizaţi de organism, ei fiind introduşi prin alimentaţie. Din această grupă fac parte: valina, leucina, izoleucina, treonina, metionina, lizina, triptofanul, fenilalanina. Lipsa acestora din alimentaţie determină o serie de tulburări foarte grave.

PEPTIDE

Sînt substanţe formate din mai multe molecule de aminoacizi; în funcţie de numărul acestora împart în: oligopeptide, cu număr mic de aminoacizi şi polipeptide, cu număr mare de aminoacizi.

In general, peptidele rezultă din două sau mai multe molecule de aminoacizi, uniţi prin legături peptidice (-CO-NH-).

Oligopeptidele se pot împărţi la rîndul lor, după numărul de resturi de aminoacizi puşi în libertate la hidroliză, în: dipeptide, tripeptide, tetrapeptide, etc.

Denumirea peptidelor se formează prin adăugarea terminaţiei -il la acidul aminat al cărui carboxil intră în reacţie. Pentru a cunoaşte mai bine o peptidă, pe lîngă felul şi numărul aminoacizilor care pot fi puşi în libertate prin hidroliză, trebuie să se cunoască şi succesiunea acestora în moleculă, deci secvenţa lor.

La peptidele cu număr mic de aminoacizi în moleculă se mai întîlnesc şi denumiri uzuale.

Glicilglicina, dipeptidul obţinut din două molecule de glicocol: $H_2N-CH_2-CO-NH-CH_2-COOH$.

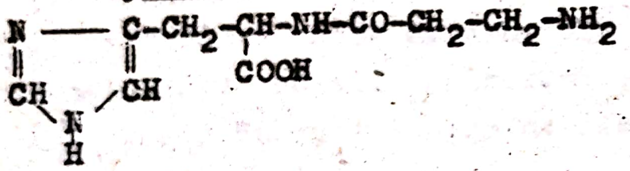
Polipeptidele sînt lanţuri mari, conţinînd un număr însemnat de legături peptidice şi resturi de aminoacizi pînă la 100.

Peptidele, în special cele cu masă moleculară mică, sînt solubile în apă şi insolubile în alcool; au caracter amfoter; punct de

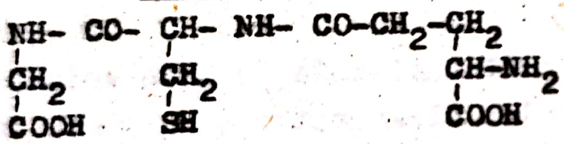
topire ridicat; precipită din soluţiile de electroliţi. Peptidele cu mai mult de trei aminoacizi în moleculă, dau reacţia biuretului, iar cele cu molecule mai mari dau şi alte reacţii caracteristice proteinelor. Prin încălzire cu acizi hidrolizează, trecînd în aminoacizi. Peptidele formate din aminoacizi optic activi, naturali, pot fi hidrolizate cu ajutorul enzimelor proteolitice (peptidaze).

Exemple de reprezentanţi naturali ai peptidelor:

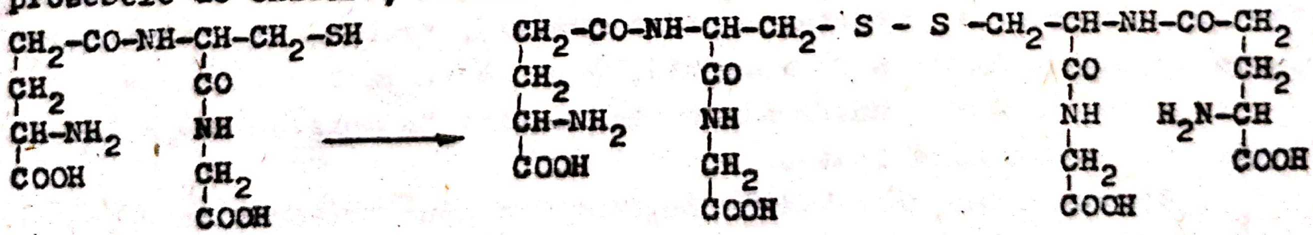
1. <u>β-alanilhistidina sau carnozina</u> este un dipeptid prezent în muşchi. Se formează din histidină şi β-alanină.



2. <u>Glutationul</u> este cel mai important tripeptid, izolat din drojdia de bere. Este un constituent universal al sistemelor biologice, absolut necesar desvoltării



şi supravieţuirii celulei. Rolul său în metabolismul celular este multiplu şi complex, dar reacţia metabolică importantă este cea de participare la sistemul celular redox şi de donor de grupări γ-glutamil. Funcţia de sistem redox a glutationului şi trecerea sa reversibilă din forma sulfhidril (-SH) în forma disulfurică (-S-S-), cu participarea glutation reductazei, reprezintă rolul fiziologic de bază. Un rol deosebit îl joacă deci gruparea -SH, căreia se datoresc prosesele de oxidare, formare de mercaptide, desulfurare.



glutation redus (G-SH) glutation oxidat (G-S-S-G)

Glutationul protejează enzimele tiolice. Menţinerea glutationului, în ţesuturi, în stare redusă este realizată de către glutation reductază alături de sistemele NADP reducătoare. In eritrocitele

umane există un mecanism de oxidare a G-SH sub acţiunea glutation peroxidazei.

De asemeni, substanţe cu structură polipeptidică sînt unii hormoni ca: insulina, glucagonul, vasopresina.

<u>Sinteza polipeptidică</u>

Peptidele se pot sintetiza prin reacţia între o grupă carboxil activată, a unui aminoacid şi gruparea aminică a altui aminoacid

Această sinteză comportă mai multe etape:

I - In prima etapă are loc blocarea grupărilor -COOH şi $-NH_2$ care nu sînt angajate în legătura peptidică.

Deoarece gruparea carboxil activată, reacţionează şi cu alte grupe aminice, nu numai cele din poziţie α sau chiar cu grupele aminice a altor aminoacizi, aceste grupări aminice care nu vor fi angajate în legătura peptidică vor fi blocate, fiind astfel excluse din reacţie.

Este necesară şi blocarea grupelor carboxil care nu sînt implicate în legătura peptidică. Blocarea acestora se realizează prin formarea de esteri.

Blocarea grupelor $-NH_2$ se face cu agenţi blocanţi de genul benzilclorocarbonat formînd derivatul carbobenzoxi:

$$C_6H_5-CH_2O-CO-Cl + H_2N-R \longrightarrow HCl + C_6H_5-CH_2-O-CO-NH-R$$

Este necesară, în acelaşi timp şi blocarea fiecărui lanţ lateral (R) de diverşi aminoacizi.

II - A doua etapă constă în formarea legăturii peptidice:

$$\underset{\text{clorura acidă a cisteinei}}{HS-CH_2-\underset{\substack{|\\NH_2}}{CH}-CO-Cl} + \underset{\text{lizina}}{H_2N-\underset{\substack{|\\COOH}}{CH}-(CH_2)_4-NH_2} \xrightarrow[-HCl]{} \underset{\text{cisteinil-lizina}}{HS-CH_2\underset{\substack{|\\NH_2}}{CH}-CO-NH-\underset{\substack{|\\(CH_2)_4\\|\\NH_2}}{CH}-COOH}$$

- A treia etapă, după formarea legăturii peptidice, este de eliminare a agenţilor blocanţi, care variază la fiecare caz în parte.

Sinteza numeroaselor polipeptide este foarte dificilă şi extrem de îndelungată. Tehnicile clasice se folosesc doar pentru sinteza octapeptidelor de genul vasopresină şi ocitocină.

Recent, Merrifield a desvoltat o tehnică automată, numită metoda în „fază solidă" de sinteză, care a permis o mare simplifica-

re. Prin acest procedeu, esenţial este realizarea unei legături covalente a aminoacidului C-terminal (-COOH) din polipeptid cu o răşină insolubilă. Compusul format prin atagarea la răşină va reacţiona apoi cu un aminoacid activ, pentru formarea unui dipeptid blocat, fixat pe răşină. După fixarea succesivă de diferiţi acizi aminaţi, peptidul este separat de răşină.

Procesul este rapid şi cu un randament excelent al produsului final. Sînt necesare astfel, aproximativ 3 ore pentru sintetizarea legăturii peptidice.

PROTEIDE.

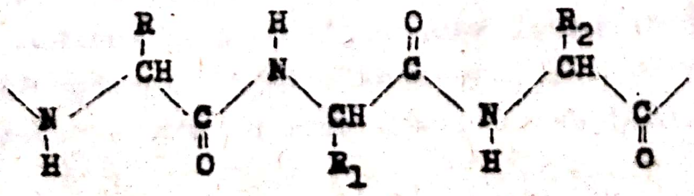
Sînt substanţe macromoleculare complexe, esenţiale materiei vii. In protide sînt incluse proteidele care prin hidroliză eliberează numai aminoacizi, fiind numite holoproteide sau proteine propriu zise şi proteidele care prin hidroliză eliberează pe lîngă aminoacizi şi o componentă neproteică, acestea fiind heteroproteidele sau proteinele conjugate.

PROTEINE.

Toate procesele metabolice, inclusiv transformările energetice se desfăşoară sub un permanent control enzimatic, iată deci un rol esenţial al proteinelor. Un alt rol important îl au în transportul substanţelor;rol de substaţe de rezervă, contractilă, de protecţie, etc. Datorită stării coloidale, proteinele au rol în reglarea tensiunii superficiale, a presiunii osmotice, echilibrului ionic, potenţial electric, în reglarea pH-ului datorită proprietăţilor lor de a funcţiona ca substanţe tampon.

Structura proteinelor

Macromolecula proteică este formată dintr-un număr mare de aminoacizi uniţi prin legături covalente. Legătura peptidică se poate realiza între gruparea -COOH a unui aminoacid şi $-NH_2$ a altui aminoacid; mai multe asemenea legături, între mai mulţi aminoacizi formează lanţurile polipeptidice.



Ca urmare a combinării în mai multe moduri a aminoacizilor, apare o mare varietate de proteine, care se diferenţiază între ele prin modul de organizare, de aşezare a lanţurilor polipeptidice. Organizarea spaţială, la rîndul ei este dependentă şi de radicalul R care conţine grupări $-NH_2$, $-COOH$, $-OH$ sau $-SH$.

Pentru că proteinele au în molecula lor catene de dimensiuni mari, cu structuri interne diferite, pot adopta în spaţiu diverse orientări, sau pot interacţiona între ele, este necesară clasificarea arhitecturii lor moleculare, complexe, în mai multe nivele de organizare numite structuri: primară, secundară, terţiară şi cuaternară.

Structura primară se referă la legătura covalentă a lanţului peptidic şi la secvenţa şi natura resturilor aminoacizilor.

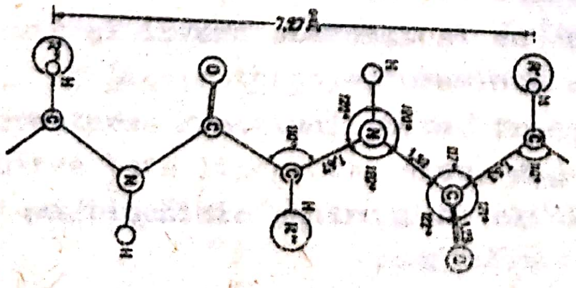
Structura secundară se referă la un aranjament regulat care se repetă în spaţiu, a catenei polipeptidice de a lungul unei dimensiuni. Această structură este evidentă la proteinele fibroase, unde catenele polipeptidice au o conformaţie extinsă sau sub formă spiralată. Aceeaşi structură o au catanele polipeptidice a proteinelor globulare.

Structura terţiară se referă la modul cum catena polipeptidică este curbată sau faldată în cele trei dimensiuni, pentru a forma o structură compactă a proteinelor globulare.

Structura cuaternară se referă la modul cum catenele individuale, polipeptidice, a proteinei, cu două sau mai multe catene, se află în relaţie între ele.

Termenul de conformaţie se utilizează în general pentru structurile combinate, secundară, terţiară şi cuaternară a proteinelor.

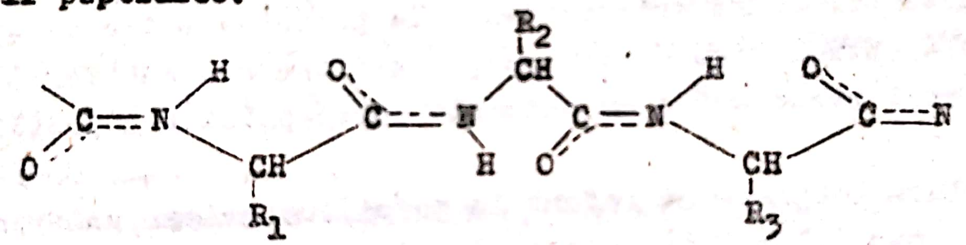
Structura primară se mai numeşte şi secvenţa aminoacizilor. Legătura peptidică a fost studiată prin metoda difracţiei razelor X prin cristalele de peptide sintetice, constatîndu-se valoarea distanţelor interatomice într-o catenă şi unghiurile dintre atomii componenţi ai secvenţei respective (fig.alăturată).



Perioada de identitate între resturile de aminoacid a fost găsită

de 7,27 Å , iar distanța interatomică C-N (din legătura peptidică) este mai mică decît în mod normal. Această legătură nu este flexibilă ca legătura simplă, ci este rigidă, avînd caracter parțial de dublă legătură, încît atomii legăturii peptidice nu se pot roti liber. In jurul legăturii simple, ce încadrează legătura peptidică, se produc rotații care vor imprima anumite conformații lanțurilor polipeptidice.

In catena polipeptidică, scheletul este alcătuit din atomi de C carbonilici, atomi de N iminici și atomi de C din poziția alfa ai aminoacidului, formînd catenele în zigzag. Legat de rigiditatea legăturii peptidice s-a observat că ea este situată în același plan, iar planul legăturii peptidice următoare este rotit cu un număr de grade. Atomii legăturii peptidice sînt coplanari, iar resturile aminoacizilor R_1, R_2, R_3 alternează de o parte și de alta a planului legăturii peptidice:



Determinarea structurii primare poate fi făcută sub două aspecte: identificarea calitativă și estimarea cantitativă a resturilor de aminoacizi prezente și determinarea secvenței.

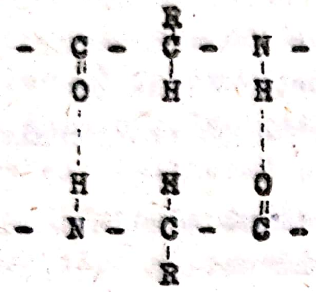
Numărul lanțurilor polipeptidice se stabilește prin determinarea numărului aminoacizilor N-terminali sau C-terminali, pentru că, fiecare catenă are la una din extremități o grupare α-amino liberă iar la cealaltă, o grupare α-carboxilică liberă. S-a convenit ca aminoacidul N-terminal să fie la stînga lanțului, iar cel C-terminal la dreapta lanțului polipeptidic.

Aminoacizii N-terminali se determină cu ajutorul reactivilor specifici 2,4-dinitrofluorbenzen, fenilizotiocianat.

Aminoacizii C-terminali se pot determina cu reactivii: hidrazina, acidul performic, mercaptoetanolul, enzime.

Determinarea secvenței aminoacizilor, în produșii de degradare se face prin identificarea naturii aminoacizilor.

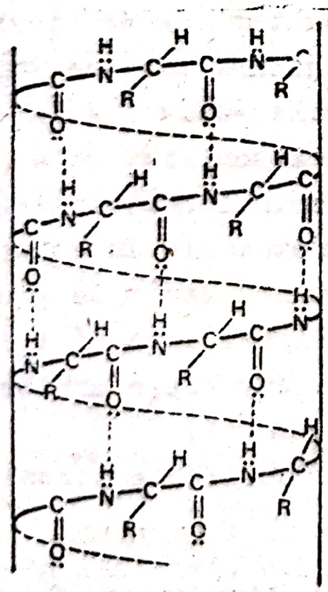
<u>Structura secundară</u>. Aceasta definește orientarea spațială a lanțului polipeptidic, datorită legăturilor de H dintre grupările CO și NH ce aparțin diferitelor legături peptidice din aceeași catenă sau din catene separate. Redăm alăturat exemplul de legături de H.



Studiile lui Pauling și Corey stabilesc criteriile care stau la baza formării structurii secundare: a) atomii legăturii peptidice sînt coplanari și aparțin aminoacizilor seriei L; b) formarea unui număr maxim de legături de H care să asigure o stabilitate maximă; c) atomul de H din legătura de H să fie cît mai aproape de o linie imaginară ce unește cei doi atomi ai legăturii peptidice și anume de O din grupa CO și N din NH.

S-au elaborat două modele teoretice limită; cel spiralat sau helicoidal, ce se realizează prin răsucirea în spirală a catenei polipeptidice, și care, are la bază legăturile de H intracatenare, și modelul în foaie pliată, realizat prin plierea catenei, avînd la bază legăturile de H intercatenare.

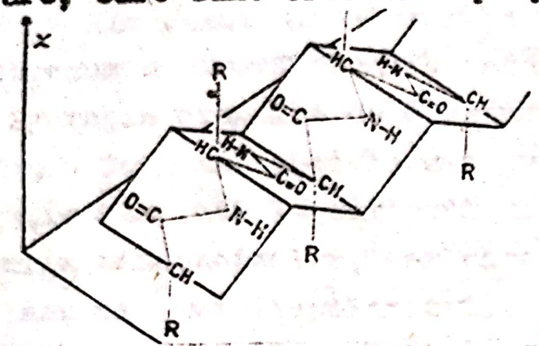
<u>Modelul helicoidal</u> sau α-helix, rezultă prin răsucirea catenei polipeptidice în jurul unui cilindru imaginar cînd elicea poate să apară sub două forme: cu sensul de înșurubare spre dreapta și spre stînga. Fiecare spiră este formată din 3,6 unități de aminoacid; spirelele au un ax de simetrie longitudinal, distanța între două spire fiind de 5,4 Å . Radicalii R ai aminoacizilor sînt dispuși în afara helixului și între ei pot apărea interacțiuni, astfel că structura helicoidală (secundară, depinde de secvența aminoacizilor (de structura primară). Elicea α-dreaptă este mai stabilă și la ea se referă structura secundară. Această aranjare spațială este menținută datorită le-



Structura α helix a proteinelor.

găturilor de hidrogen. In acest model repetarea resturilor de aminoacizi se face după 5 spire, care reprezintă aproximativ 18 aminoacizi.

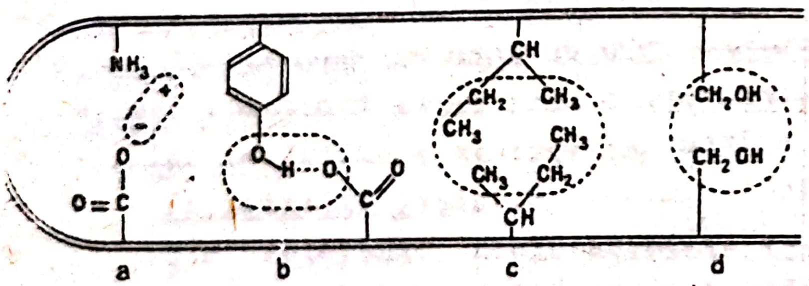
<u>Modelul în foaie pliată</u> este caracteristic proteinelor fibrilare, β- keratinelor și se bazează pe legăturile de H intermoleculare, care sînt orientate perpendicular pe direcția catenei principale. Această structură este de două tipuri: paralele și antiparalele.



Modelul straturilor pliate.

Metodele de investigare a structurii secundare utilizează metode fizico-chimice ca: spectroscopia în infrarogu, dispersia rotației optice și metoda schimbului izotopic.

<u>Structura terțiară</u>, este un grad de organizare superior și reprezintă interacțiunea dintre resturile aminoacizilor din catenele polipeptidice (R). In această arhitectură, mai multe α-helixuri se înfășoară sub forma unor suprahelixuri, fiind suprastructuri. In menținerea structurii terțiare sînt implicate forțe de atracție între catenele laterale, care pot ajunge în poziții favorabile formării legăturilor de tipul:



ţiară.

a - legături inonice între resturile -COOH ș acizilor dicarboxilici și a NH_2 a acizilor diaminici; deci proteinele în soluție au un număr maxim de grupări polare, care sînt expuse la suprafața arhitecturii moleculei, deci interacționează ușor cu solventul;

b - legăturile de H formate între gruparea fenolică a tirozinei și un rest carboxilic prezent de-a lungul catenei;

c - interacțiunea lanțurilor laterale nepolare (legături hidrofobe, sau apolare);

d - legături prin forțe van der Waals.

Aceste legături caracteristice structurii terţiare proteice sînt mai labile decît legăturile chimice obişnuite. Dezorganizarea unei astfel de structuri complexe, aduce cu sine pierderea proprietăţilor biologice a proteinelor.

Forma moleculelor proteice nu se datoreşte numai factorilor pur structurali ci şi factorilor de mediu. Replierea, desfacerea catenelor, depinde de pH şi salinitatea mediului, de prezenţa unor compuşi chimici, de presiune, temperatură. Determinarea structurii terţiare se realizează prin metoda difracţiei razelor X.

Structura cuaternară este cel mai înalt grad de organizare a proteinelor şi constă în agregarea a două sau mai multe molecule proteice identice sau uşor diferite structural. Aceste agregate sînt unite între ele prin aceleaşi tipuri de legături ca şi în cazul structurii terţiare, acţionînd intercatenar.

Un astfel de nivel înalt de organizare a unităţilor monomerice poate fi esenţială în activitatea unor proteine, cum ar fi protein-enzimele. Exemplu tipic de structură cuaternară îl oferă hemoblogina, care are molecula formată din patru lanţuri polipeptidice, fiecare cu structură primară, secundară, terţiară. Lanţurile polipeptidice fiind legate între ele prin legături de H, forţe van der Waals, legături polare.

Nivelele superioare de organizare a structurii proteinelor sînt condiţionate de structura primară, dovadă fiind faptul că, prin substituţia unui aminoacid cu altul în unul din lanţurile moleculei de hemoglobină, rezultă o moleculă diferită atît structural cît şi funcţional. Deci structura primară determină organizarea strusturală a nivelelor superioare şi corelarea dintre funcţiile biologice şi nivelul primar de organizare a moleculei.

Se utilizează şi noţiunea de conformaţie în lanţ, care, pe lîngă noţiunea de structură primară, secundară, terţiară şi cuaternară, priveşte macromolecula proteică sub aspectele: secvenţele aminoacizilor din catenele polipeptidice şi conformaţia catenei.

Acest model al conformaţiei în lanţ scoate în evidenţă faptul că struct ura tridimensională a proteinelor, care are rol foarte important în determinarea funcţiilor biologice, reprezintă rezultatul

unor strînse interacţiuni între secvenţa aminoacizilor din catenă şi parametrii fizico chimici ai mediului intern în care se desfăşoară activitatea biologică a proteinelor respective.

Stabilirea structurii complete a proteinelor presupune izolarea şi purificarea lor, determinarea masei moleculare, identificarea aminoacizilor şi modul lor de legare, deci a secvenţei exacte.

Proprietăţi fizico chimice

- Greutatea moleculară a proteinelor este foarte mare (de la zeci de mii la 1 milion). Determinarea greutăţii moleculare se poate face prin ultracentrifugare, cînd viteza de sedimentare este direct proporţională cu greutatea moleculară; prin măsurarea presiunii osmotice a proteinelor, viteza de difuzie, viteza de filtrare prin gel sau a vîscozităţii.

- Activitatea optică, este dată de C asimetric din structura aminoacizilor, şi de asimetria generală a arhitecturii macromoleculare, cînd proteina are structură helicoidală. Proteinele native rotesc planul luminii polarizate cu -30^0 pînă la -70^0, iar cele denaturate au o levorotaţie specifică mărită; această mărire se datoreşte clivării legăturii S-S, modificării conformaţiei lanţului polipeptidic, a hidratării.

- Caracterul amfoter este dat de aminoacizii constituenţi, care prezintă acest caracter datorită grupelor aminice şi carboxilice. Datorită caracterului amfoter, proteinele acţionează ca sisteme tampon, asigurînd astfel un mijloc de apărare a organismului faţă de variaţiile de pH, menţinînd constant echilibrul acidobazic.

Albuminele care sînt proteine acide, au grupări -COOH libere, pe cînd protaminele sau histonele, proteine bazice, au cu precădere grupări $-NH_2$ libere.

La valoarea pH = punctul izoelectric, molecula proteică are solubilitate, vîscozitate, presiune osmotică, reactivitate chimică, minime. Pentru albumine, punctul izoelectric se află în zona acidă (pH = 4,8), iar pentru histone în zona alcalină (pH = 12). De aceea pentru izolarea dintr-un amestec, o proteină se precipită la punctul izoelectric.

Sarcinile electrice libere, determină puncte izoelectrice di-

ferite, anumitor proteine şi conferă acestora proprietatea de a se deplasa într-un cîmp electric cu viteze inegale. Această mobilitate electrică a proteinelor este în funcţie de pH-ul mediului în care proteinele sînt dizolvate, de concentraţia ionică a acesteia, de intensitatea cîmpului electric, temperatură. Metoda electroforetică fiind una din posibilităţile de fracţionare a proteinelor serice şi în general pentru amestecuri de proteine.

- Solubilitatea. Unele sînt solubile în apă, altele insolubile iar unele se solvă în soluţii saline diluate, în soluţii acide sau bazice. Solubilitatea în apă depinde de natura, numărul şi aşezarea în lanţ a aminoacizilor moleculei proteice, de existenţa grupărilor hidrofile, de pH şi concentraţia în săruri a soluţiei. Grupările polare favorizează solvirea în apă. Proteinele nu difuzează prin membranele cu pori de ordinul milimicronilor, din cauza dimensiunilor moleculei; bazîndu-se pe această proprietate, se pot separa proteinele de anumite săruri din soluţie, ai căror ioni trec prin membranele de dializă.

Faptul că proteinele formează soluţii coloidale şi că macromolecula este încărcată electric, repartiţia diferiţilor ioni de o parte şi de alta a membranelor semipermeabile din organism, poate fi dirijată de un echilibru de tip special, numit echilibru de membrană (Donnan) întîlnit în sistemele biologice.

- Precipitarea proteinelor se poate realiza prin adăugarea de săruri ale metalelor alcaline, sau solvenţi organici miscibili cu apa la soluţia proteinei, cînd precipitarea este reversibilă.

Are loc o precipitare ireversibilă cînd soluţiei de proteină i se adaugă săruri ale metalelor grele ($CuSO_4$; $HgCl_2$), acizi minerali (tungstic, azotic, perlocic) sau unii acizi organici complecşi (fosfowolframic, tricloracetic,sulfo salicilic). Această precipitare ireversibilă are loc cu producerea unor transformări chimice mai profunde a proteinelor (denaturarea).

- Denaturarea este modificarea structurală datorată acţiunii agenţilor fizici (temperatură, pH) şi chimici asupra proteinelor, care este însoţită de pierderea activităţii fiziologice. Mecanismul de acţiune constă în formarea complexelor metalice insolubile.

- Hidroliza constă în desfacerea legăturii peptidice, cu eliberare în final a aminoacizilor constituenţi. Hidroliza se poate face sub influenţa acizilor, bazelor sau a enzimelor proteolitice.

- Reacţii de culoare. Reacţiile caracteristice aminoacizilor pot fi utilizate şi la analiza proteinelor. Reacţiile calitative pot fi adaptate şi pentru dozare: reacţia biuretului (coloraţie violetă în prezenţa soluţiei alcaline de sulfat de cupru), reacţia xantoproteică, reacţia Millon, reacţia Adamkiewicz.

- Proprietăţi biologice. Acestea constau în diferitele funcţii ale proteinelor: catalizatori, elemente de structură şi sisteme contractile, hormoni, agenţi de protecţie; din ultima categorie fac parte imunoglobulinele sau anticorpii.

Separarea unei proteine din amestecuri proteice se bazează pe diferenţa între dimensiunile moleculelor, solubilitate, încărcare electrică, diferenţa în caracteristicile de adsorbţie şi afinitatea biologică pentru alte molecule.

<u>Metode de dozare a proteinelor</u>

<u>Metode chimice</u>:

- Determinarea azotului proteic prin metoda Kjeldahl. Mineralizarea se face cu H_2SO_4, la fierbere, în prezenţă de $CuSO_4$ sau HgO drept catalizator. Azotul proteic este transformat în amoniac.
- Metoda biuretului, unde un ion de Cu reacţionează cu patru legături peptidice.
- Metoda Folin. In mediu alcalin, acidul naftochinonsulfonic reacţionează cu proteinele dînd o coloraţie roşie.
- Metoda Folin-Ciocîlteu. Fosfomolibdo-tungstatul este reactivul fenolilor; dă o coloraţie bleu cu tirozina şi de asemeni cu triptofanul şi cisteina.
- Metoda Lowry. Această metodă combină reacţia biuretului şi reactivul Folin-Ciocîlteu. Este foarte mult utilizată, şi are o sensibilitate mare. Proteinele sînt tratate cu $CuSO_4$ în mediu alcalin conţinînd acid tartric, apoi reacţionează cu Folin-Ciocîlteu (acid fosfotungstic şi fosfomolibdic), obţinînd o coloraţie bleu.

<u>Metode fizice</u>

- Absorbţia la 280 nm. Pentru proteinele pure raportul 280/260

este în jur de 1,75.

- Turbidimetrie. Se precipită proteinele, cel mai bine cu acid tricloracetic, se măsoară turbiditatea prin cantitatea de lumină transmisă sau reflectată de suspensie.

- Măsurarea indicelui de refracţie este mai puţin precisă.

Metode biologice.

Enzimele, hormonii sînt dozaţi prin activitatea lor biologică, care se exprimă prin mg de proteine. Unitatea de activitate este stabilită astfel: oxidarea 1 µmol de substrat în timp de 1 minut la temperatura de 37°C.

Clasificare

Pentru o clasificare a proteinelor se pot lua în consideraţie mai multe criterii.

1. Din punct de vedere al solubilităţii:

- proteine solubile: albumine, globuline, prolamine, gluteline, ptotamine, histone;
- proteine insolubile: scleroproteine.

2. Din punct de vedere al compoziţiei chimice:

- Proteine simple, care la hidroliză eliberează aminoacizi şi
- Proteine conjugate, care la rîndul lor se vor împărţi după natura grupului prostetic conţinut:

a) Nucleoproteine, care conţin ca grupare prostetică acizi nucleici;

b) Cromoproteine (gruparea prostetică un pigment)

c) Lipoproteine (o componentă lipidică)

d) Glicoproteine (componentă glucidică -oligo sau polizaharide)

e) Fosfoproteine (acid fosforic)

f) metaloproteine (un ion metalic)

Proteine simple sau holoproteine.

- Albuminele sînt proteine cu caracter acid, în constituţia cărora intră toţi aminoacizii în afară de glicocol. Sînt solubile în apă, precipită cu soluţii saturate de sulfat de amoniu, putînd fi astfel separate din globuline. Prin fierbere coagulează.

Cele mai importante sînt serumalbuminele care reprezintă

55 - 60 % din proteinele plasmatice, apoi lacalbuminele (din lapte), mioglobulina (în mugchi) și ovalbumina (în ou).

- Globulinele au greutate moleculară variată. Sînt greu solubile în apă, au caracter acid. Pe lîngă aminoacizi, în structură mai conțin și glucide. Importante sînt mai ales globulinele serice, lactoglobulinele, ovoglobulinele și miozina.

Globulinele serice sînt importante prin fracțiunile implicate în imunitate (imunoglobulinele); au de asemeni rol în transportul diverșilor compuși în organism (lipide, glucide, hormoni).

- Glutelinele sînt proteine vegetale sărace în lizină; sînt insolubile în apă, au caracter acid.

- Prolaminele se găsesc de asemeni în regnul vegetal; sînt bogate în prolină și acid glutamic, sărace în lizină și triptofan. Se cunosc: zeina din porumb și gliadinele din orez.

- Histonele sînt proteine mai complexe, care conțin proporții variabile de lizină și arginină ce le conferă caracter bazic. Sînt solubile în apă, la încălzire coagulează. Nu dializează prin membrana semipermeabilă. Sînt localizate în nucleul celular în combinație cu acizii desoxiribonucleici.

- Protaminele sînt cele mai simple proteine. Datorită argininei, lizinei și histidinei din compoziția lor, au un caracter puternic bazic. Nu au în structură acizi aminați cu sulf (cistină, cisteină, metionină) și nici acizi aminați aromatici (triptofan). Avînd greutate moleculară mică, pot străbate membranele coloidale; sînt localizate în nucleul celular.

- Scleroproteinele, sînt proteine fiblilare, insolubile în apă, solubile în soluții saline de molaritate mare; stabile față de acțiunea enzimelor proteolitice. In organism îndeplinesc rol de susținere

Cele mai importante scleroproteine sînt: Keratinele, bogate în sulf; colagenele care se găsesc în structura țesutului conjunctiv Conțin cantități mari de glicocol, prolină, hidroxiprolină. Modificările structurale ale acestor proteine duc la apariția unor boli - colagenoze; elastinele se găsesc în tendoane și pereții arterelor, se aseamănă cu colagenele, cu deosebirea că ele la fierbere nu se pot gelifica.

HETEROPROTEINE

Nucleoproteinele

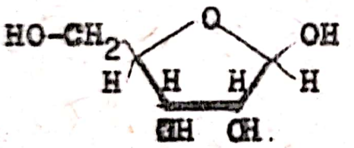
Sînt formate din unirea unui acid nucleic (componenta prostetică) cu o proteină bazică, histonă sau protamină.

Nucleoproteinele au fost denumite în felul acesta deoarece ele formează în mare parte materialul nuclear al celulei. Aceste protein se găsesc şi în citoplasmă, asociate cu ribozomii unde acidul ribonucleic este strîns legat de sinteza proteinelor.

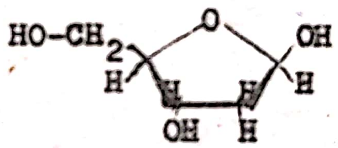
Importanţa deosebită a nucleoproteinelor şi caracterul lor specific în transmiterea caracterelor ereditare, sau în biosinteza proteică, este dată de acizii nucleici din moleculă.

Hidroliza acizilor nucleici conduce la acid fosforic, o pentoză şi diferite baze azotate.

- pentoza din acizii nucleici poate fi riboza care intră în constituţia acizilor ribonucleici (ARN) şi 2-desoxiriboza care intră în acizii desox- ribonucleici (ADN).



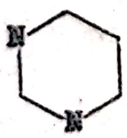
D-riboza



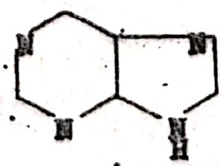
D-2-desoxiriboza

- Acidul fosforic va esterifica funcţia alcoolică a componentei glucidice, imprimînd un caracter acid mononucleotidului format. Esterificarea poate avea loc la funcţia alcoolică din poziţiile 5, 3 şi 2. Esterul important, din punct de vedere biologic, este acela care se obţine în poziţia 5.

- Baza azotată reprezentată de un heterociclu aromatic, poate fi o bază pirimidinică sau o bază purinică (ciclu obţinut prin condensarea pirimidinei cu imidazol).

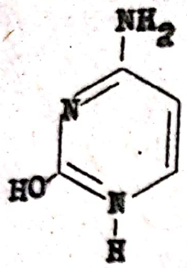


pirimidina

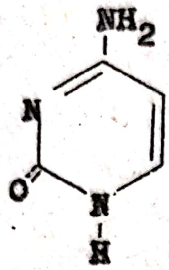


purina

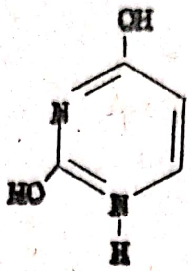
In constituţia acizilor nucleici întîlnim trei baze pirimidinice importante şi anume:



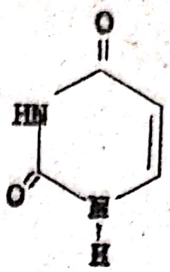
citozina
(6.amino-
2-hidoxi-
pirimidina



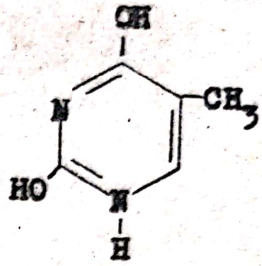
citozina
(lactamă)



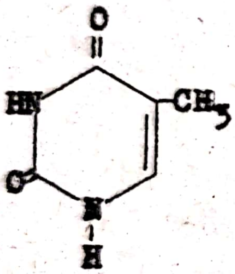
uracil
(2,6-hidroxi-
pirimidina)



uracil
(lactamă)



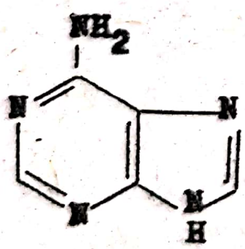
timina
(5-metil-2,6-
hidroxi-piri-
midina)



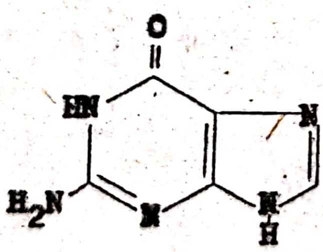
timina
(lactamă)

Aceste trei baze se găsesc de obicei sub forme tautomere (lactimă şi lactamă), dar în constituţia acizilor nucleici naturali, la pH fiziologic (pH = 7) se găsesc cu preponderenţă sub forma de lactamă.

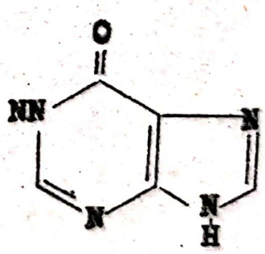
Bazele purinice principale, din constituţia acizilor nucleici sînt: adenina, guanina şi hipoxantina.



adenina
(6-amino-purina)

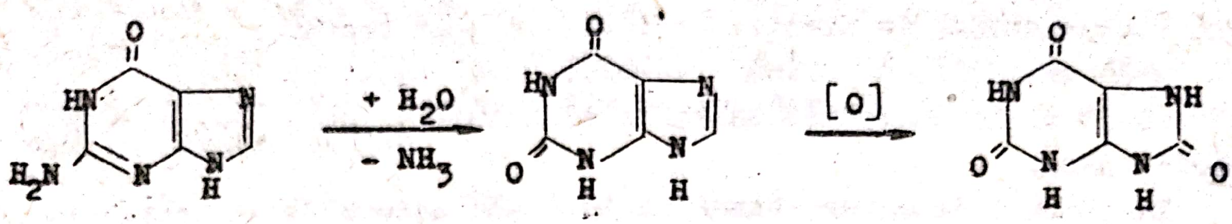


guanina
(2-amino-6-ceto-
purina)



hipoxantina
(6-ceto-purina)

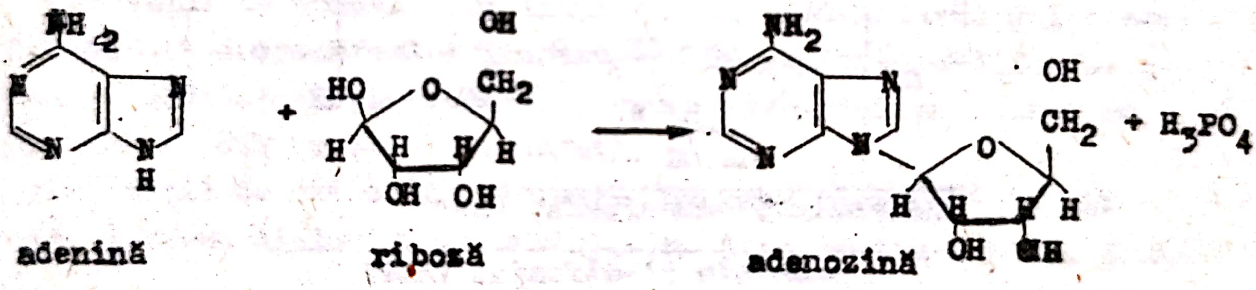
Se mai întîlnesc, în organism, şi baze purinice care nu sînt în structura acizilor nucleici, dar care se obţin prin degradarea, de exemplu a guaninei cînd se ajunge la acid uric.



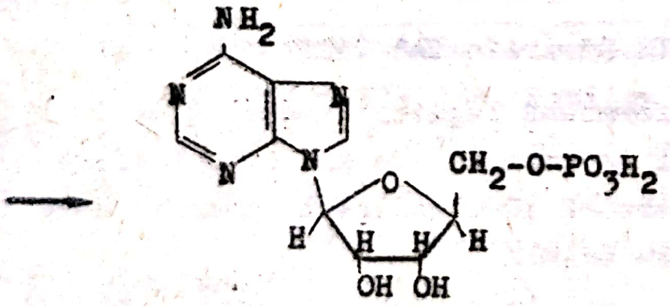
guanina | xantina (2,6-cetopurina) | acid uric

Toate bazele purinice şi pirimidinice din acizii nucleici absorb puternic lumina ultravioletă în regiunea 250 - 280 nm. Această proprietate este utilizată la analiza calitativă şi cantitativă nu numai a bazelor libere ci şi a nucleozidelor şi nucleotidelor.

Nucleozidul rezultă prin eliminarea unei molecule de apă între baza azotată şi pentoză astfel: bazele pirimidinice se leagă de C cu OH glicozidic al ribozei prin intermediul azotului din poziţia 3, iar bazele purinice prin intermediul N din poziţia 9. Numerotarea la bază se face de la 1 - 6 sau 1- 9 şi la pentoză 1' - 5'



adenină | riboză | adenozină (nucleozid)



acid adenozin-5'-monofosfat (AMP)
(mononucleotid;acid adenilic)

Atît nucleozidele purinice cît şi cele pirimidinice sînt hidrolizate de către nucleozidaze specifice.

Numele fiecărui nucleotid este derivat de la baza azotată care intră în constituţie. De ex.:

Acid adenilic = adenină + riboză + acid fosforic

Acid guanilic = guanină + riboză + acid fosforic

Acid citidilic = citidină + riboză + acid fosforic

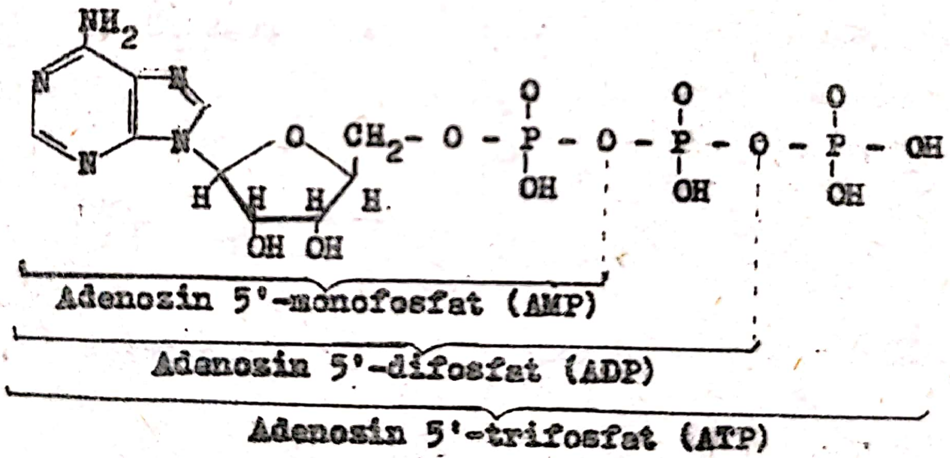
Acid uridilic = uracil + riboză + acid fosforic

Acid timidilic = timină + desoxiriboză + acid fosforic

Acest ultim nucleotid intră în structuba acidului desoxiribonucleic (ADN).

Indiferent de natura bazei azotate din moleculă, nucleotidele au caracter acid, datorită prezenţei acidului fosforic şi absorb lumina ultravioletă la 260 nm.

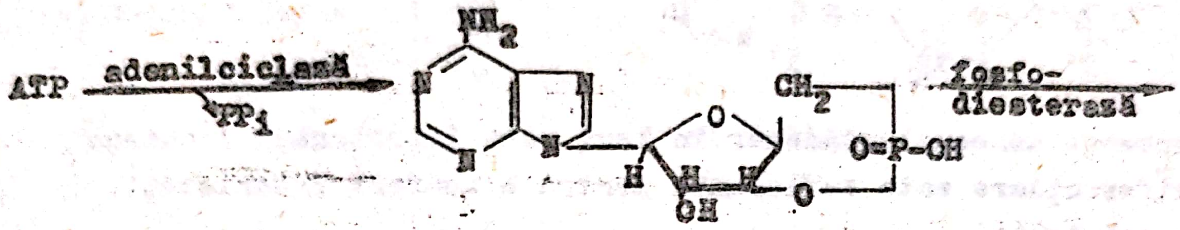
Acidul adenilic poate fi coenzima multor enzime oxidoreducătoare, avînd rolul cel mai important în procesele energetice din celulă şi în contracţie. Acest rol este datorat faptului că acidul adenilic poate condensa cu una sau două molecule de acid fosforic, formînd acidul adenozindifosfat (ADP) şi acidul adenozintrifosfat (ATP). ATP-ul implicat în beacţiile metabolice, are în general grupările fosfat la carbonul 5'al pentozei;de aceea nu se va mai specifica poziţia fosfatului cînd este vorba de ATP.



In mălecula ADP şi ATP se formează legături macroergice (~) care înmagazinează cantităţi mari de energie. De ex. prin desfacerea unei legături P-O P se eliberează 7000 cal./mol, energie care este utilizată la alte reacţii din celulă.

Restul de acid fosforic se poate lega, aşa cum s-a mai arătat în poziţia 2', 3', 5' dau un singur rest se poate lega, formînd un ciclu, prin esterificarea concomitentă a două grupări hidroxil. Ex. esterificarea cu un singur rest de fosfat în poziţia 5' şi 3' a ribozei, cînd obţinem un alt compus foarte important în activitatea

unor enzime. Acest compus este AMP_c (3',5'-adenozin monofosfat) care derivă din ATP în reacţiile catalizate de enzima adenilciclază. AMP_c la rîndul său este descompus în ţesuturi de către fosfodiesteraze cu formare de AMP.



ciclic 3',5'-AMP (AMP_c)

Analogi ai ADP şi ATP, în care derivatul purinic este hipoxantina şi care pot participa la reacţii de fosforilare sînt inozindifosfatul (IDP) şi inozintrifosfatul (ITP).

Derivaţi de guanină: guanozin difosfat (GDP) şi guanozin trifosfat (GTP) întîlniţi la oxidarea cetoglutaratului la succinil-CoA şi care sînt de asemeni implicaţi în fosforilarea oxidativă.

Derivaţii de uracil sînt implicaţi în epimerizarea galactozei şi glucozei (uridin-difosfat glucoză - UDPG)şi uridin-difosfat galactoză - UDPGal.) şi participă la formarea compuşilor fosfat cu energie înaltă UTP (uridin trifosfat).

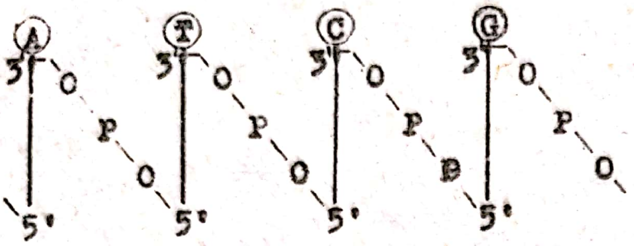
Derivaţii de citozină, din care CTP este singurul nucleotid eficace, într-un sistem mitocondrial, in vitro pentru sinteza lecitinei.

Importanţa nucleotidelor constă în:

- intră în constituţia acizilor ribonucleici (ARN -factor indispensabil sintezei proteice) şi în structura acizilor desoxiribonucleici (ADN, care înmagazinează şi transmite informaţia genetică)
- au rol în procesele de biosinteză a glucidelor, proteinelor, fosfolipidelor şi în general în toate procesele anabolice;
- sînt substanţe macroergice, în special ATP, îndeplinind rolul de donori universali de energie.

<u>Structura acizilor nucleici</u>, componenţi ai nucleoproteidelor este asemănătoare cu structura proteinelor, numai că în acest caz unitatea structurală (care la proteine este reprezentată de aminoacizi)este reprezentată de unul din cei cinci acizi (adenilic,guani-

lic, citidilic, uridilic, timidilic) unite prin legături esterice a acidului fosforic. Un acid nucleic redat schematic:

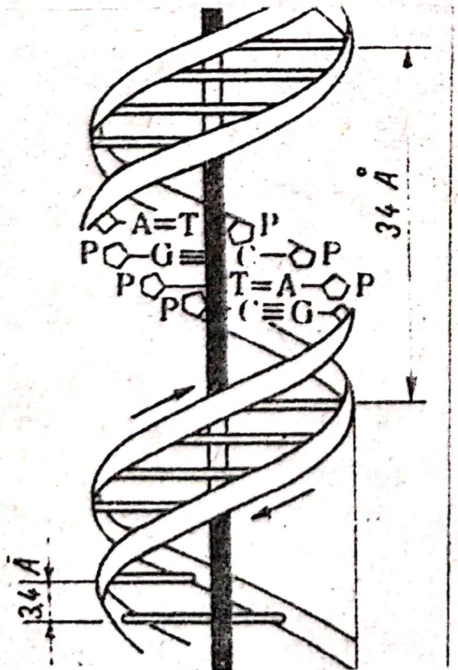


în care legăturile fosfodiesterice, într-o catenă au sensul 3'-O-P-O5 iar în cealaltă 5'-O-P-O-3'

Secvenţa mononucleotidelor în lanţ este importantă, deoarece o mică diferenţiere este suficientă pentru a conferi proprietăţi biologice importante.

Acizii desoxiribonucleici (ADN)

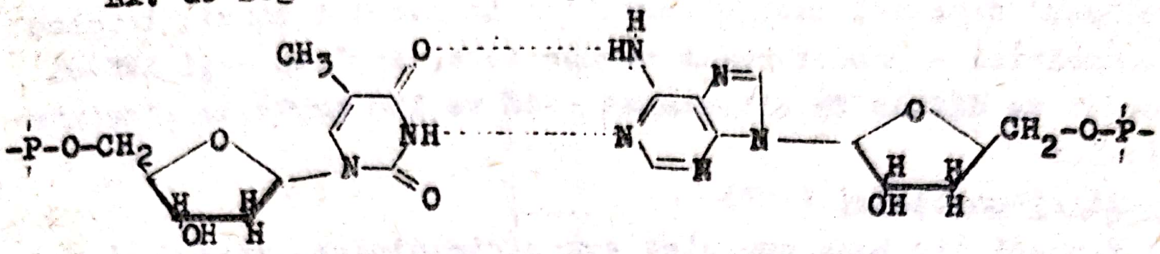
Sînt localizaţi în nucleul celulei şi reprezintă materialul genetic al cromozomilor. Molecula de ADN are o grutate moleculară de aproximativ 10^9 şi poate cuprinde pînă la 1 milion de baze purinice şi pirimidinice. ADN din celula animală poate să fie mai mică conţinînd aproximativ 30000 nucleotide sub forma unui polimer liniar cu secvenţa caracteristică fiecărei specii. In această privinţă s-au constatat o serie de regularităţi în secvenţa mononucleotidelor şi anume raportul A/T = G/C = 1, deci o echivalenţă între concentraţia adeninei şi timinei, respectiv a guaninei şi citozinei.

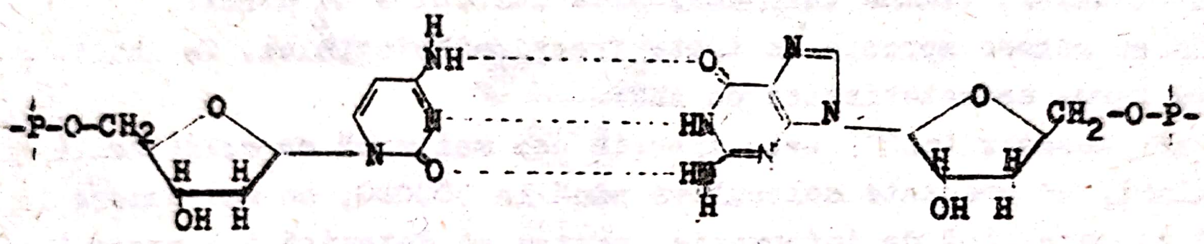


Structura în dublu helix a ADN

Cu ajutorul difracţiei razelor X s-a constatat de către Watson şi Crick, că moleculele de ADN sînt formate din două lanţuri polinucleotidice, ce se înfăşoară unul în jurul celuilalt formînd un dublu helix. Această structură dublu helicoidală este stabilizată de punţile de hidrogen ce se formează între bazele complimentare, acestea fiind de genul adenină-timină care se leagă prin două punţi de hidrogen, iar guanina-citozina prin 3 punţi de hidrogen.

Ex. de legături de H în perechile de nucleotide:





Distanţa, în lungul axei, între două perechi succesive de baze este de 3,4 Å şi fiecare pereche este rotită faţă de perechea de deasupra sau de sub ea cu 36°. Fiecare spiră va avea 10 perechi de baze şi lungimea de 34 Å.

Trebuie să ţinem cont că, in vivo, pe lîngă cele două lanţuri polinucleotidice, care formează helixul, în nucleoproteide apare şi componenta proteică şi molecula de apă. Proteinele, care la rîndul lor au o structură α-helix, înconjoară cele două lanţuri polinucleotidice, conferind astfel o stabilitate mai mare şi specificitate de acţiune în procesele de replicare şi transcriere; apa ajută la stabilizarea legăturilor între baze.

Au loc acţiuni dezorganizante ale structurii în cazul acţiunii temperaturii, cînd se desfac legăturile de hidrogen dintre bazele azotate; apoi unii agenţi chimici sau fizici pot transforma unele baze în altele (ex. citozina în uracil) modificînd astfel secvenţa nucleotidelor.

Lanţurile de ADN se pot desface sub acţiunea unor enzime cînd secvenţa nucleotidelor de pe fiecare lanţ va servi ca model pentru sinteza lanţurilor complimentare - proces numit replicare-.

Pe fiecare lanţ de ADN se pot sintetiza lanţuri care conţin riboza în locul desoxiribozei şi uracilul în locul timinei, formînd acizi ribonucleici - proces numit transcriere, copiere - şi ARN-ul astfel format va difuza în citoplasmă unde va lua parte la biosinteza proteinelor.

Acizii ribonucleici (ARN)

Sînt formaţi din baze purinice sau pirimidinice, riboză şi fosfat; se aseamănă ca structură cu ADN în care desoxiriboza este înlocuită cu riboză. In structura acizilor ribonucleici, în secvenţa mononucleotidelor, timina (din ADN) este înlocuită cu uracil.

ARN se găsesc aproape în toate fracţiunile celulei. Se întîlnesc trei forme caracteristice de ARN:

- ARN mesager (mARN) este fracţia cea mai mică de acizi nucleici celulari, au greutate moleculară pînă la 300000; se mai numesc şi acizi ribonucleici de informaţie, pentru că datorită lor mesajul genetic,memorat în secvenţa nucleotidelor din structura ADN, este materializat în sinteza specifică a proteinelor celulare.

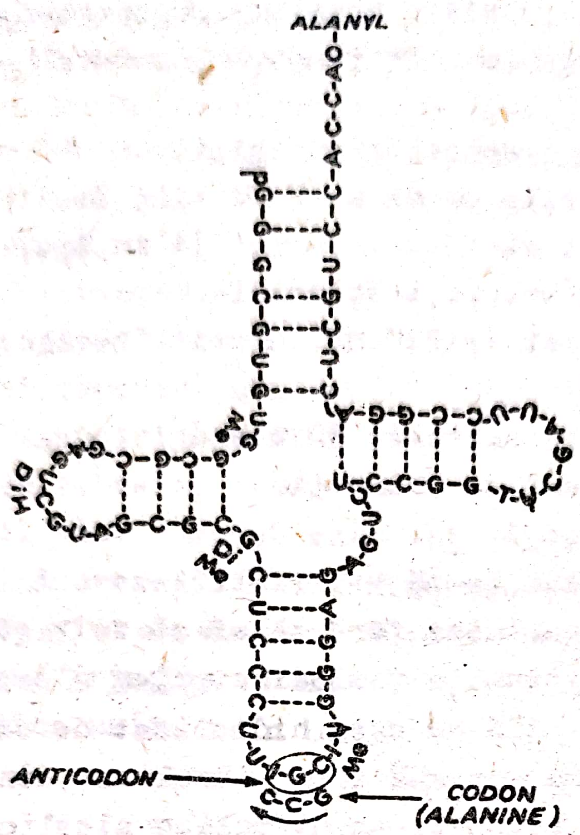
- ARN ribozomal (rARN) se găseşte în cea mai mare parte în ribozomii citoplasmei celulare; au greutate moleculară foarte mare (pînă la 10^6).

- ARN de transfer (tARN) sau ARN solubil (sARN) are cea mai mică moleculă dintre toţi acizii ribonucleici, cu greutate moleculară pînă la 30000. Aceştia au rolul de a transporta aminoacizii din citoplasmă spre reticulul endoplasmatic, unde se sintetizează proteinele. Pentru fiecare din aminoacizii identificaţi în proteine, corespunde unul sau mai mulţi tARN specifici.

In structura secundară a tARN pentru alanină (studiu făcut de Holley în 1965) se presupune că există 17 perechi de baze guanină-citozină (G-C), două adenină-uracil (A-U) şi o singură pereche guanină-uracil (G-U).

Secţionînd o moleculă de ARN,specific pentru transportul aminoacizilor, va conţine o secvenţă de trei baze numite anticodon, complementare la alte trei baze, într-o anumită secvenţă a mARN numit codon, care codifică transportul aminoacizilor.

Codonul pentru alanină este G-C-C putînd fi pereche cu anticodonul C-G-I (I fiind acidul inozinic).



tARN pentru alanină.

Altă categorie de acizi ribonucleici sînt cei virali. Virusurile sînt situate la granița vieții, ele conțin sau ADN sau ARN.

Biosinteza proteinelor, este principala cale de utilizare a aminoacizilor de către țesuturi. In structura tuturor proteinelor stau la bază cei 22 aminoacizi identificați, din care este obligatorie prezența celor 8 acizi aminați esențiali.

Sediul proceselor de biosinteză se află la nivelul diferitelor structuri subcelulare: citoplasmă, ribozomi, mitocondrii. Activitatea diferitelor țesuturi și organe, privind ritmul biosintezei proteinelor, este variariabil.

Tesutul hepatic, la fel și mucoasa intestinală, reprezintă țesuturile cu cea mai mare activitate în procesul de biosinteză proteică. Această diferențiere, a ritmului de biosinteză, a diferitelor țesuturi și organe se menține și în ceea ce privește tipurile de proteine sintetizate. Astfel, sistemul reticuloendotelial și celulele limfatice, sintetizează în special gama-globulinele; celulele plas-

matice - macroglobulinele; celulele hepatice sintetizează serumalbuminele, fibrinogenul, protamina, iar țesutul glandular - mucoproteinele, enzimele, etc.

Proprietățile fizice a acizilor nucleici.

- Solubilitate. Sărurile de Na ale ADN sînt foarte solubile în apă. Acizii ribonucleici sînt puțin solubili în apă, solubili în 0,01 M NaCl, insolubili în solvenți organici.

- Absorb în ultraviolet la 260 nm datorită bazelor purinice și pirimidinice din structură.

- Poate avea loc o desfacere de 50 % a celor două lanțuri din ADN la așa numita temperatură de tranziție.

Proprietăți chimice

- Hidroliza acidă a ADN la pH = 3 realizează o îndepărtare selectivă a tuturor bazelor purinice fără să afecteze legăturile pirimidină-desoxiriboză sau legăturile fosfodiesterice a scheletului.

- Hidroliza alcalină. ADN nu este hidrolizat de către soluțiile slabe de alcalii, în timp ce ARN este hidrolizat din cauza grupelor -OH din poziția 2' a ribozei. La hidroliza alcalină a ARN se formează amestecuri de nucleozid 2'- și 3'-fosfat.

- Hidroliza enzimatică este realizată de diferite exo- și endonucleaze; această hidroliză este utilizată pentru determinarea secvenței bazelor din acizii nucleici.

Cromoproteinele

Sînt formate dintr-o parte proteică, specifică fiecărui compus, și ca grupare prostetică au o substanță colorată, care absoarbe anumite radiații din spectrul vizibil, imprimînd culoarea ei întregii molecule.

Această clasă de proteine conjugate se va împărți la rîndul ei în funcție de structura acestei grupări prostetice în: cromoproteine porfirinice (care au gruparea prostetică de tip tetrapirolic) și cromoproteine neporfirinice.

Cromoproteine porfirinice (conțin deci porfirina sau ciclul tetrapirolic): hemoglobina, mioglobina, citocromii, enzimele heminice toate avînd rol respirator în organism.

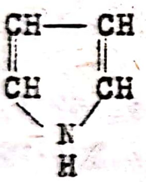
Neporfirinice: flavinenzime, carotenoproteine, feritinele, etc.

Cromoproteinele porfirinice

Sînt compuşi formaţi din porfirine ca grup prostetic, obţinute la rîndul lor din inele pirolice legate prin legături metinice. Porfirinele formează complecşi cu ionii metalici; metalele sînt legate la atomul de N al pirolului. Porfirinele cu Fe, aşa cum este hemul din hemoglobină, sînt conjugate cu proteine conducînd la compuşi importanţi în procesele biologice ca:

- Hemoglobinele. Feroporfirina este ataşată de globină putînd servi astfel la transportul oxigenului prin sînge;
- Mioglobina, este pigmentul respirator al celulei musculare la vertebrate şi nevertebrate;
- Citocromii sînt compuşi care acţionează ca agenţi transportori de electroni în reacţiile de oxidoreducere;
- Catalazele sînt de asemeni enzime feroporfirinice.

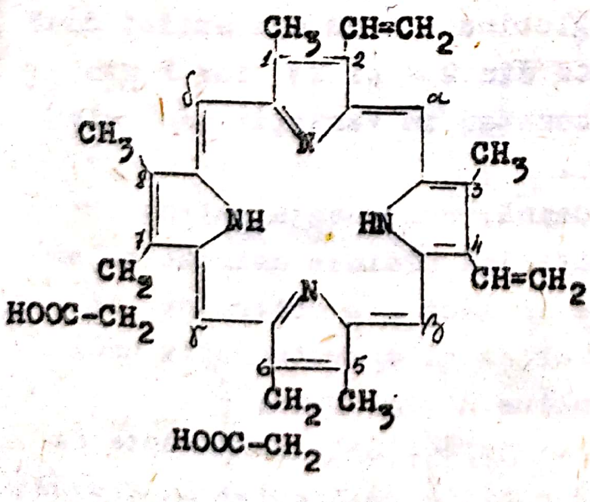
Structura porfirinelor. Nucleul porfirinic este format din patru inele pirolice unite prin punţi metinice (-CH=) notate α, β, γ, δ



pirol

Atomii de H din poziţiile 1-8, în porfirinele din organismul animal, pot fi înlocuiţi cu radicali de tipul $-CH_3$, $-CH_2-CH_3$, $-CH=CH_2$, $-CH_2-CH_2-OH$, $-CH_2-CH_2-COOH$.

Dintre porfirine, protoporfirina este cea mai importantă ea fiind aceea care intră în structura hemului.



Protoporfirină

In structura protoporfirinei hidrogenii de la carbonul 1, 3, 5 şi 8 sînt substituiţi cu radical metil, $-CH_3$, la carbonul 2 şi 4 cu radical vinil, $-CH_2=CH_2$, iar la carbonul 6 şi 7 cu radical propionil, $-CH_2-CH_2-COOH$. Alternarea dublelor legături în porfirină stabilizează ciclul.

- Hemoglobinele

In componenţa grupului prostetic au Fe bivalent.

Hemoglobina este formată din hem şi globină. Hemul este gruparea prostetică,protoporfirină + Fe^{2+}, iar globina este proteina cu caracter uşor bazic. Globina conţine un mare număr de unităţi histidinice; ea variază de la o hemoglobină la alta, imprimînd asffel specificitate moleculelor respective. Această proprietate dă posibilitatea diferenţierii sîngelui între specii (ex. diferenţierea sîngelui uman de sîngele animal), analiză folosită în laboratoarele medicinii judiciare.

S-au identificat în serul uman mai multe hemoglobine ce diferă între ele cantitativ, structural şi funcţional:

Hemoglobina A, reprezintă în organismul adult cea mai mare cantitate, pînă la 99% şi se formează încă din viaţa embrionară.

Hemoglobina A_2 care se găseşte în cantitate relativ mică.

Hemoglobina F (fetală) se sintetizează în viaţa embrionară în cantitate mai mare, începînd să scadă după naştere pînă la 1 %, concentraţie care se va menţine şi la adult.

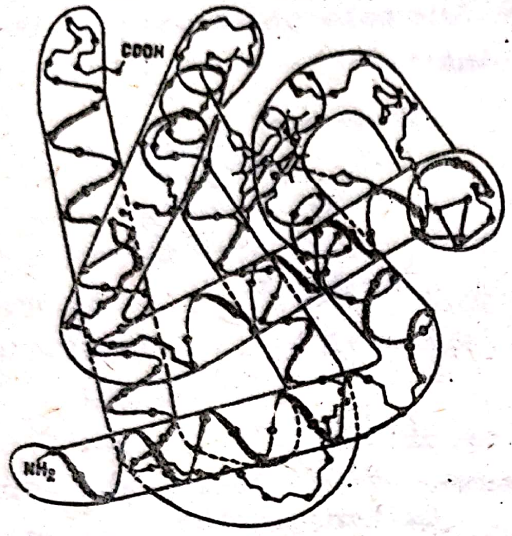
Se mai pot întîlni hemoglobine de alt tip, anormale, care datorită unor modificări în secvenţa aminoacizilor din lanţul polipeptidic pot determina boli grave. (de ex. anemiile).

Structura componentei proteice - globina. Globina are o greutate moleculară de 65000, este formată din patru lanţuri polipeptidice ($\alpha, \beta, \gamma, \delta$) cîte două identice; în hemoglobina A s-au evidenţiat două lanţuri α şi două β, în A_2 este formată din 2 α şi 2 γ, iar F din 2 α şi 2 δ. Diferenţele de structură constau în variaţii mici ale structurii primare a lanţurilor α şi β.

S-a constatat că în hemoglobina umană, componenţa catenei α este de 141 aminoacizi iar β de 146, diferind ordinea aminoacizilor în cele două lanţuri. Secvenţa diferită în lanţ s-a determinat cu ajutorul metodei amprentelor - electroforeza şi cromatografia unui amestec de peptide rezultat prin hidroliza hemoglobinei -

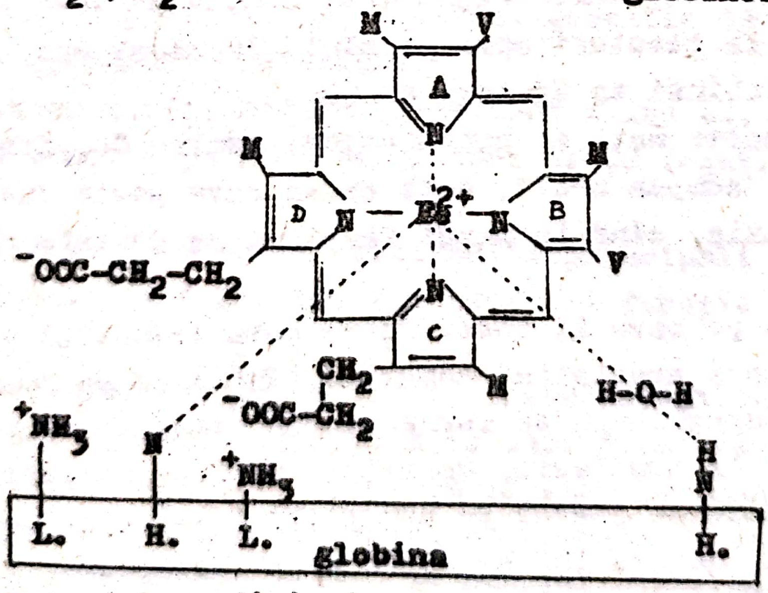
Catena α a hemoglobinei are zone α-helicoidale întrerupte de porţiuni nespiralate. Porţiunea liniară conţine aminoacizi cu grupări hidrofobe aşezate în afara lanţului, iar în interior se găseşte

hemul. Această catenă începe cu valina, la care $-NH_2$ este liber şi se termină cu arginina avînd gruparea -COOH liberă.



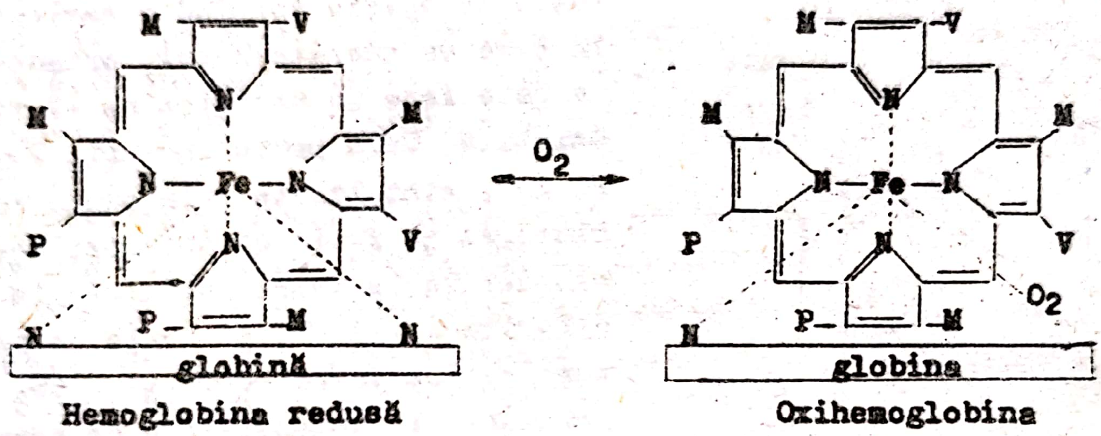
Catenele polipeptidice se orientează în spaţiu formînd o cavitate în care se găseşte hemul, orientare care face ca hemoglobina să fie solubilă. Cele patru lanţuri, 2 α şi 2 β, sînt legate prin punţi de hidrogen şi forţe de interacţiune van der Waals între subunităţile diferite (α şi β) şi forţe de natură polară între $-COO^-$ şi $-{}^+NH_3$ terminale la subunităţile de acelaşi fel ($\alpha - \alpha$ sau $\beta - \beta$)

<u>Structura hemului</u>. Protoporfirina unită covalent cu Fe^{2+} prin doi atomi de N (din ciclul B şi D) formează hemul. Patru din legăturile coordinative ale Fe sînt realizate în acelaşi plan, prin atomii de N ai nucleelor pirolice, o legătură este făcută cu globina, prin intermediul N din histidină, iar a şasea este în cealaltă parte, putînd fixa H_2O, O_2 sau CO. Structura hemoglobinei este redată astfel



Legarea protoporfirinei de globină se face prin legături ionice între radicalul propionil al inelelor pirolice C şi D şi gruparea aminică a lizinei din globină.

- Proprietăţile hemoglobinei. Hemoglobina are o mare afinitate pentru CO şi O_2. Legarea O_2 de hemoglobină se face prin legăturile coordinative între cei patru atomi de Fe din cele patru lanţuri polipeptidice α şi β formînd oxihemoglobina:



Legarea coordinativă a Fe cu O_2 se realizează fără ca fierul să se oxideze, un rol deosebit în acest sens avînd resturile de histidină legate labil de Fe prin intermediul moleculei de apă, legături care se desfac pentru a fixa oxigenul; reacţia este reversibilă deci se poate elibera uşor hemoglobina din compusul oxihemoglobină.

Hemoglobina, în rolul de pigment respirator, mai reacţionează reversibil şi cu CO_2 dînd carbhemoglobina, compus ce transportă bioxidul de carbon de la ţesuturi spre plămîni. In acest caz, o grupare aminică liberă a globinei se va lega cu CO_2.

Afinitatea foarte mare a hemoglobinei pentru CO, formînd carboxihemoglobina, compus nociv, este cauza care poate duce uneori la moarte prin asfixie, cînd în aerul respirat se găseşte CO în cantitate mai mare.

Un alt compus pe care îl poate forma este methemoglobina; aceasta are ca grupare prostetică hematina (Fe^{3+}) şi nu va mai putea lega oxigenul. Methemoglobina se formează din hemoglobină prin oxidarea ionului feros la ion feric. Cantităţi mici de methemoglobină (MetHb) se pot transforma înapoi în hemoglobină sub acţiunea methemoglobin-reductazei în aşa fel ca MetHb să nu depăşească 0,4 % din totalul hemoglobinei eritrocitare. O creştere a cantităţii de MetHb poate să apară datorită unei insuficienţe a activităţii methemoglobin-reductazei, sau a unor modificări genetice în secvenţa aminoac -

zilor. Poate să apară o creştere a acestei combinaţii şi la persoane sănătoase, datorită unui aport accidental de substanţe oxidante sau medicamente de genul antipirinei.

Oxihemoglobina, carbhemoglobina, carboxihemoglobina au spectre de absorbţie caracteristice, dînd astfel posibilitatea identificării lor.

Mioglobina.

Este asemănătoare ca structură cu hemoglobina, cu deosebirea că proteina este formată dintr-un singur lanţ polipeptidic. Mioglobina avînd o afinitate foarte mare pentru oxigen, va reprezenta o importantă rezervă de oxigen necesară oxidărilor celulare.

Citocromii.

Sînt substanţe care au, de asemeni, ca grupare prostetică hemul; rolul lor bazîndu-se pe posibilitatea trecerii atomului de Fe din forma ionului feros în ion feric şi invers:

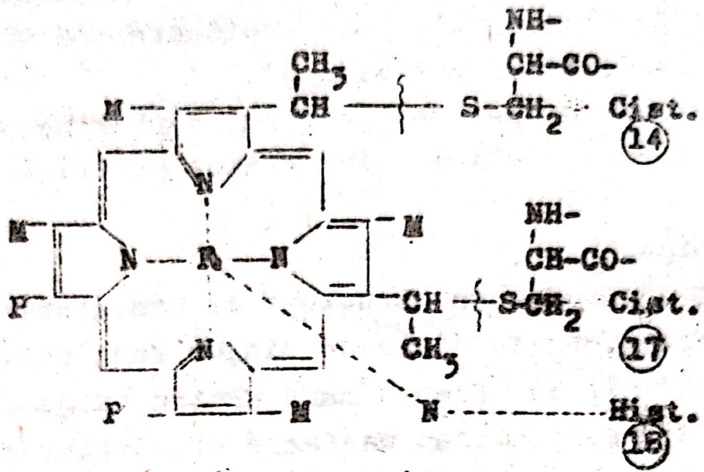
$$Fe^{2+} \underset{+\,e^-}{\overset{-\,e^-}{\rightleftharpoons}} Fe^{3+}$$

Se cunosc citocromii a, b, c, care intră în structura unor enzime oxidoreducătoare. Citocromii, în activitatea lor enzimatică, au funcţia de transportori de electroni, jucînd deci un rol important în fenomenul respiraţiei celulare.

Au fost împărţiţi după domeniul specific de absorbţie şi după componenţa grupării prostetice:

- citocromii a, cel mai important fiind a_3, sau citocromoxidaza, care conţine pe lîngă Fe şi ioni de Cu legaţi covalent de proteină;
- citocromii b cu reprezentanţii principali b, b_5, P_{450}
- citocromii C a căror structură şi funcţie este mai bine cunoscută.

In structura citocromului c, fierul constitue 0,43 %; hemul fiind derivat din protoporfirină, la care două grupări vinil sînt reduse şi legate printr-o legătură tioeter la două resturi de cisteină din proteină. S-a constatat că organul cu cea mai mare cantitate de citocrom c este inima. In studiul citocromului c din inima umană s-a determinat poziţia acidului aminat din lanţul peptidic,



Structura citocromului c
(inimă umană)

de care se leagă atît Fe din hem cît şi grupările vinil reduse.

In ceea ce priveşte structura proteinei specifice citocromului c, s-a observat că diferă foarte puţin structura primară în re diferitele specii animale. De ex. structura primară a proteinei citocromului c izolat de la om diferă printr-un singur aminoacid, din cei 104 constituenţi ai moleculei, faţă de structura citocromului c izolat de la maimuţă.

Lipoproteinele

Au ca grupare prostetică diferite tipuri de lipide: lecitină, cefalină, gliceride, acizi graşi. Proporţia de lipide legate de proteine fiind variabilă.

Lipoproteinele, intrînd în constituţia diferitelor structuri (mitocondrii, microzomi), au rol în fiziologia celulară, datorită proprietăţii hidrofobe dată de partea lipidică şi hidrofilă dată de cea proteică.

Lipidele lichidelor extracelulare şi lipidele intracelulare, formează asociaţii macromoleculare labile cu proteinele. Aceste asociaţii, numite cenapse lipoproteice, au rol în solubilizarea şi t transportul lipidelor şi a altor substanţe liposolubile.

Importante sînt lipoproteinele din plasmă sau ser, chilomicronii, α- şi β-lipoproteinele.

Glicoproteinele

Gruparea prostetică, legată covalent de proteină, poate fi o hexoză, pentoză, hexozamină, derivaţi acilaţi ai hexozaminelor, acizi uronici, acid neuraminic, acid sialic.

Glicoproteinele propriu zise conţin sub 4 % componentă poliglucidică, iar mucoproteinele sau mucoidele conţin peste 4 %.

Atît glicoproteinele cît şi mucoproteinele sînt constituenţi importanţi ai secreţiilor mucoaselor, ţesutului conjunctiv, a cartilagiilor.

Glicoproteinele se găsesc şi în membrana celulară, ceea ce determină selectivitatea acesteia la intrarea şi ieşirea metaboliţilor. Au importanţă deosebită, deoarece dozarea unora din componente, ex. acid sialic, prezintă o posibilitate de diagnostic în unele procese inflamatorii, reumatism, cancer.

Mucoproteinele se separă greu, sînt rezistente la denaturare şi au în organism rol de protecţie şi susţinere.

Fosfoproteinele

Au ca grupare prostetică sarea de Ca sau de K a acidului fosforic, legată de grupările -OH a unui rest de serină din molecula proteinei, fosforul constituind 0,5 - 1 %. Cea mai importantă este cazeina care conţine toţi aminoacizii necesari nutriţiei. Caracterul principal al cazeinei este de a precipita prin acidulare. Este o proteină neomogenă, care se poate separa în mai multe fracţiuni prin electroforeză şi cromatografie.

Metaloproteinele

Grupul prostetic conţine un metal ca Fe, Cu, Zn, Co, Mn, Mg. De ex. Cu este conţinut în ceruloplasmină, Fe în siderofilină. Fierul trivalent legat de partea proteică (apoferitina) constitue rez rezerva de Fe atît pentru hemoglobina cît şi pentru hemenzime.

METABOLISMUL PROTIDIC.

In timpul activităţii sale organismul are nevoie să ia din mediul înconjurător, substanţe nutritive, proteinele fiind elementul principal neînlocuibil.

Organismul uman poate suporta, fără să sufere prea mult, lipsa din alimentaţie a glucidelor şi lipidelor, în schimb nu poate suporta lipsa de proteine, care aduc organismului, acizii aminaţi necesari pentru sinteza propriilor sale proteine structurale.

In organismul uman, proteinele provin din regnul animal şi vegetal, acestea din urmă fiind însă mult mai sărace în acizi aminaţi. Conţinutul procentual în proteine al unor alimente este următorul: carne 18-22 %, brînză 20-36 %, ouă 13 %, mazăre 26 %, făinoase 9-13% cartofi 1,5-2 %.

Bilanţul azotat.

Pentru studierea şi înţelegerea etapelor metabolismului proteic, are însemnătate mare stabilirea bilanţului azotat. Acesta poate fi: pozitiv, echilibrat sau negativ.

Bilanţul azotat pozitiv, se constată în perioada de sarcină, creştere, antrenament fizic, convalescenţă; el indicînd o acumulare de proteine în organe şi ţesuturi.

Bilanţul azotat echilibrat, este întîlnit în cursul perioadei de maturitate.

Bilanţul azotat negativ, se constată cînd proteinele ingerate nu sînt suficiente, iar cele tisulare se descompun, ca de exemplu în caz de insuficienţă proteică alimentară, ca urmare a unui aport insuficient de proteine sau a unei digestii şi absorbţii defectuase, în caşecsia hipofizară, în roentgenterapie, etc, adică atunci cînd catabolismul întrece anabolismul.

In timpul inaniţiei, eliminarea de azot este scăzută, organismul consumînd din rezervele sale azotate. Dacă inaniţia se prelungeşte, se constată la un moment dat, o creştere bruscă a eliminării de azot. Este perioada în care organismul începe să consume proteinele structurale şi refacerea nu mai este posibilă. Această perioadă coincide cu epuizarea rezervelor de glucide şi lipide, organismul folosind proteinele proprii pentru satisfacerea nevoilor energetice.

In mod normal, în urma unui regim alimentar obişnuit, prin materiile fecale se elimină 1 g de azot, care reprezintă în cea mai mare parte azotul alimentar neabsorbabil, prin urină se elimină 12 g de azot, iar prin respiraţie o cantitate foarte mică de 0,1 mg pe zi.

Cunoscînd cantitatea de azot din ingesta şi din excreta se poate calcula cantitatea proteinelor care corespund azotului, înmulţind cantitatea de azot cu 6,25. In felul acesta se poate calcula cantitatea de proteine care a fost metabolizată în 24 ore.

Nevoile organismului în proteine.

Pentru a asigura un echilibru azotat la omul adult şi un bilanţ pozitiv la copilul în creştere, sau a organismului în convalescenţă, este necesar a cunoaşte nevoile în proteine ale organismului.

Pentru a stabili care este cantitatea de azot necesară organismului în 24 ore, au fost ţinuţi voluntari la o dietă lipsită de proteine, care conţinea toate principiile alimentare în afară de azot. S-a constatat că eliminarea de azot în aceste condiţii scade de la o zi la alta, pentru ca după 8-10 zile eliminarea să devină constantă, cifrîndu-se la un adult de 70 Kg la aproximativ 4 g pe zi, ceea ce corespunde la 23-25 g proteine. Această cantitate poartă denumirea de coeficient de uzură.

Teoria minimului de proteine, susţine că raţia zilnică de proteine trebuie să fie de 45 g pe zi.

Faptul că metodele de mai sus au fost experimentate pe o perioadă de 100-200 de zile, ceea ce reprezintă a 100-a parte din durata vieţii, deci pe o perioadă relativ scurtă, nu permite elaborarea unor concluzii cu valoare de generalizare.

De aceea este mai bine să se vorbească de un optimum de proteine, necesare organismului pentru 24 ore. Acest optimum este în funcţie de vîrstă. Copilul, între 1-3 ani are nevoie de 55 g proteine, în 24 ore, între 4-6 ani, 72 g; între 7-9 ani, 89 g; între 10-12 ani 100 g iar între 13-15 ani, 106 g proteine.

Adultul pentru o muncă ce consumă 2500 calorii i se recomandă 120 g proteine, iar pentru fiecare 500 de calorii, încă cîte 10 g proteine.

La stabilirea necesarului corect în proteine trebuie să se ţi-

nă seama şi de acţiunea dinamică specifică a proteinelor. Pentru 100 de calorii produse în condiţii bazale, apar pentru aceiaşi durată de timp 120-130 de calorii, în urma ingestiei de proteine. Acest surplus de calorii se pierde sub formă de căldură. Acţiunea dinamică specifică a proteinelor depinde în special de şase acizi aminaţi: glicocol, alanină, leucină, acid glutamic, tirozină şi fenil-alanină.

Valoarea biologică a proteinelor.

Pentru nevoile organismului, prezintă interes nu numai cantitatea de proteine ci şi calitatea lor. Valoarea biologică a proteinelor depinde de digestibilitatea şi de compoziţia lor în acizi aminaţi. Pentru cunoaşterea coeficientului de digestibilitate, se determină cantitatea de proteine absorbite. Dacă de exemplu, se ingeră 10 g de proteine, iar în materiile fecale se găseşte o cantitate de azot care corespunde la 0,5 g proteine, înseamnă că s-au absorbit 9,5 g proteine şi în acest caz coeficientul de digestibilitate este de 95%

Acest coeficient este de 95 % pentru proteinele de origine animală şi de 80 % pentru cele de origine vegetală. Coeficientul de digestibilitatea şi calitatea biologică a proteinelor depinde de natura şi de proporţia diferiţilor aminoacizi pe care-i conţin.

Dacă un ţesut trebuie să sintetizeze 100 de g de proteină care să conţină 1 g de histidină şi un g de triptofan, iar alimentaţia aduce 100 g proteină care conţine 1 g histidină şi numai 0,5 g triptofan, ţesutul va folosi numai jumătate din cantitatea de proteine ingerate.

Unele proteine asigură creşterea şi desvoltarea organismului, altele menţin numai greutatea, iar altele nu asigură nici creşterea şi nici nu menţin greutatea.

Proteinele din prima categorie, se numesc proteine complete, iar ultimile proteine incomplete. Unele proteine sînt incomplete, deoarece ele nu conţin anumiţi acizi aminaţi. Un exemplu tipic ni-l oferă zeina, care nu conţine triptofan şi din această cauză nu asigură creşterea dar nu menţine nici greutatea. Dintre proteinele care asigură creşterea fac parte: cazeina, vitelina şi proteinele din carne. Dintre proteinele care nu asigură creşterea, dar menţin greutatea fac parte unele proteine vegetale.

Valoarea biologică a proteinelor depinde de acizii aminaţi pe care îi conţin. Proteinele au o valoare biologică cu atît mai mare cu cît aduc un număr mare de acizi aminaţi pe care organismul nu-i poate sint[illegible]a. Din acest punct de vedere, acizii aminaţi se împart în două categorii: acizi aminaţi <u>esenţiali</u>, sau <u>neînlocuibili</u> - valina, leucina, izoleucina, treonina, metionina, fenilalanina, triptofanul şi lizina şi acizi <u>aminaţi</u> <u>neesenţiali</u> sau <u>înlocuibili</u> - glicocolul, alanina, cisteina, acidul glutamic, acidul aspartic, tirozina, ornitina, serina, etc.

Cantitatea unor acizi aminaţi esenţiali, depinde de aportul celor neesenţiali, de exemplu, cantitatea de fenilalanină (acid aminat esenţial) depinde de cantitatea de tirozină (acid aminat neesenţial) deoarece se ştie că pentru sinteza biologică a tirozinei este necesară fenilalanina, care nu se sintetizează în organism.

Eliminările de azot, sînt diferite atunci cînd se scoate din alimentaţie unul din cei opt acizi aminaţi esenţiali. Astfel, cea mai mare cantitate de azot se elimină cînd se îndepărtează din alimentaţie triptofanul sau izoleucina şi se elimină cea mai mică cantitate de azot cînd se îndepărtează lizina sau treonina. In urma unui regim îndelungat din care s-au îndepărtat unul sau mai mulţi acizi aminaţi s-a constatat apariţia de tulburări generale ca ameţeli, tulburarea sensibilităţii cutanate, inapetenţă, etc. Reintroducerea acizilor aminaţi deficitari în alimentaţie face ca echilibrul să se restabilească chiar din primele zile.

In general, organismul animal, utilizează acizii aminaţi din seria L, dar s-a stabilit că poate folosi şi acizi aminaţi din seria D. Cu excepţia lizinei şi treoninei, toţi ceilalţi acizi aminaţi esenţiali pot fi înlocuiţi în alimentaţie cu alfa cetoacizii corespunzători. Izomerii D ai metioninei, triptofanului, fenilalaninei şi leucinei sînt folosiţi de organismul animal asemănător cu izomerii L. Transformarea acizilor aminaţi forma D se face în organism pe calea reacţiilor de transaminare. Ceilalţi acizi aminaţi esenţiali din seria D nu sînt utilizaţi de organism.

Pentru buna funcţionare a organismului este necesară o anumită cantitate de acizi aminaţi esenţiali. Trebuie însă menţionat că

nu numai lipsa sau cantitatea scăzută de acizi aminaţi esenţiali determină perturbări în organism ci şi excesul în alimentaţie a acizilor aminaţi esenţiali atrage după sine tulburări grave. Astfel, un exces de metionină, lizină sau triptofan, opreşte creşterea ca şi cum ei au fost eliminaţi din raţia alimentară. Mărirea proporţională concomitentă a celorlalţi aminoacizi esenţiali împiedică apariţia tulburărilor. Se cere deci păstrarea în mod constant a unui anumit raport între acizii aminaţi.

Valoarea biologică a unei proteine s-a determinat în deosebi prin raportul cîştig de greutate / greutatea proteinei ingerate. Luîndu-se ca etalon proteinele oului, s-au stabilit diferenţe de compoziţie ale proteinelor pe această bază. Deficitul unor aminoacizi limitează eficacitatea proteinelor. Ea este însă capabilă să ridice valoarea biologică prin suplimentarea acidului aminat deficitar. Reiese că lipsa unui acid aminat limitant, scade valoarea alimentară a proteinelor respective, proporţional cu deficitul lor.

Digestia şi absorbţia proteinelor.

Digestia proteinelor este absolut necesară. Dacă se injectează intravenos unui animal de experienţă, proteine de altă specie, se constată că apar tulburări anafilactice, proteinele comportîndu-se ca antigeni specifici. In urma digestiei, proteinele sînt private de specificitatea lor de specie şi deci nu mai determină aceste fenomene. Organismul nu poate folosi proteinele ca atare, ci acizi aminaţi care rezultă prin degradarea la nivel digestiv a proteinelor ingerate. Dacă se injectează un amestec de acizi aminaţi sau acizi aminaţi rezultaţi în urma digestiei, nu se mai constată apariţia tulburărilor anafilactice.

Digestia proteinelor. începe sub acţiunea acidului clorhidric şi a pepsinei. Acidul clorhidric activează pepsinogenul şi inhibă proteinele, făcîndu-le mai atacabile de pepsină. Pepsina transformă proteinele insolubile în produşi solubili, atacînd anumite legături peptidice. Ea nu hidrolizează cheratinele care trec netransformate prin tubul digestiv şi se elimină prin materiile fecale.

Stomacul joacă rol nu numai în digestia proteinelor, ci intervine în metabolismul intermediar al proteinelor. S-a stabilit că în

postul total, în tractusul digestiv se produce o eliminare sistematică de proteine o dată cu sucurile digestive care sînt supuse acţiunii fermenţilor proteolitici. Acizii aminaţi rezultaţi din degradarea acestor proteine, servesc pentru sintetizarea de proteine noi, necesare diferitelor ţesuturi.

In cavitatea intestinală proteinele suferă acţiunea tripsinei şi chimotripsinei, care le scindează pînă la stadiul de polipeptide. Acţiunea tripsinei şi chimotripsinei se complectează reciproc. In continuare, polipeptidele sub acţiunea amino şi carboxi polipeptidazelor din mucoasa intestinală sînt scindate pînă la stadiul de acizi aminaţi.

Proteinele se absorb deci numai sub formă de acizi aminaţi. Acidul adenozintrifosforic, fosfaţii anorganici şi ionii de magneziu stimulează absorbţia lizinei, argininei, triptofanului şi a acidului glutamic.

Prin vena portă, aminoacizii ajung la ficat, unde pe de o parte suferă o serie de transformări biochimice specifice şi nespecifice, iar pe de altă parte, servesc sintezei unor proteine care are loc la acest nivel. O parte din acizii aminaţi sînt cedaţi sîngelui, constituind aminoacidemia. Aminoacizii, ajungînd la nivelul diferitelor organe participă la sinteza proteinelor specifice fiecărui ţesut şi organ sau sînt supuşi diferitelor degradări şi transformări. In felul acesta schimbul dintre acizii aminaţi din sînge şi din ţesuturi are loc în mod continuu şi justifică necesitatea aportului alimentar.

Rolul proteinelor în organism.

Proteinele sînt purtătorii vieţii, tocmai datorită rolului complex pe care-l joacă în organism. Ei îndeplinesc un rol energetic, plastic, fizico-chimic şi purtători de diferite substanţe.

Rolul energetic. Proteinele deşi eliberează 4,1 calorii pe gram de greutate, deci aproape la fel ca glucidele, nu joacă un rol energetic important deoarece nevoile energetice ale organismului sînt acoperite pe seama glucidelor şi lipidelor.

O importanţă deosebită o are faptul că ele apar în organism şi sub formă de " proteine active " intrînd în mod obligator în constituţia enzimelor. Ele formează suportul coloidal al enzimelor, după

cum unele enzime sînt chiar proteine simple.

Proteinele intervin deasemeni şi în sinteza de hormoni. De exemplu hormonii hipofizari, paratiroidieni şi ai timusului, sînt de natură proteică, iar adrenalina apare în urma metabolismului fenilalaninei.

Rolul plastic. In organism, pot exista anumite depozitări de proteine care sînt mobilizate în lipsa proteinelor din alimentaţie. Depozitarea proteinelor are loc la nivelul ficatului şi a muşchilor. In timpul inaniţiei, creierul şi inima consumă mai întîi azotul de rezervă din aceste organe şi numai după aceea propriul lor azot.

Proteinele sînt elemntul plastic de prim ordin al tuturor ţesuturilor. Ele se găsesc în celulele ţesuturilor sub formă simplă şi complexă, de cenapse lipoproteice şi glicoproteice. Proteinele sînt specifice diferitelor ţesuturi. Astfel, în piele se află scleroproteine, în ţesutul conjunctiv se află colagen, fără triptofan şi tirozină, în ţesutul cartilaginos se află condromucoide, în ţesutul nervos neurocheratina, etc.

Rolul fizico-chimic al proteinelor. Proteinele joacă un rol important din punct de vedere fizico-chimic, în special în menţinerea echilibrului acido-bazic şi a presiunii osmotice.

In menţinerea echilibrului acido-bazic, proteinele contribuie la menţinerea acestui echilibru, datorită constituţiei lor sub formă de amfion. In felul acesta proteinele formează un sistem tampon în plasmă, hematii şi celule. Sistemele tampon proteice se prezintă sub formă de: proteină / proteinat de sodiu, hemoglobină / hemoglobinat de potasiu şi oxihemoglobină / oxihemoglobinat de potasiu.

Proteinele mai fac parte şi din ionii acizi ai umorilor şi ţesuturilor. Dacă se exprimă valoarea ionilor acizi ai umorilor şi ţesuturilor în miliechivalenţi se constată că proteinele formează:

- 16 miliechivalenţi din totalul de 155 miliechivalenţi acizi din plasmă.
- 4 miliechivalenţi din totalul de 150 miliechivalenţi din lichidul interstiţial.
- 65 miliechivalenţi din totalul de 195 miliechivalenţi acizi din lichidul celular.

In menţinerea presiunii osmotice, proteinele reprezintă un element principal. Rolul lor este de a atrage apa spre latura în care sînt în cantitatea cea mai mare. Creşterea cantităţii de proteine din sînge determină o atragere a apei din ţesuturi şi ca rezultat apare senzaţia de sete, iar scăderea proteinelor din sînge determină o plecare a apei din sînge în ţesuturi.

In cazul cînd în urma unei pierderi de proteine, a unei deficienţe de absorbţie sau a unei lipse de sinteză a proteinelor, se constată scăderea proteinelor din sînge, iar ca o consecinţă, formarea edemului.

Rol în transportul de substanţe.

Proteinele sînt purtătoare de diferite substanţe, metale şi metaloizi - iodo şi cuproproteine - şi transportoare de apă, lipide, glucide, bilirubină, etc.

Datorită coexistenţei în molecula lor a grupărilor aminice şi carboxilice, proteinele joacă rol de schimbători de ioni, cu rol în menţinerea echilibrului diferiţilor ioni în organism.

Metabolismul intermediar al acizilor aminaţi.

După absorbţie, acizi aminaţi sînt transportaţi pe cale sanguină în ţesuturi. Transportul de acizi aminaţi se face de către eritrocite, care sînt principalul rezervor de acizi aminaţi din organism Pe măsură ce ţesuturile consumă acizii aminaţi din ser, în aceiaşi măsură acizii aminaţi trec din hematii ,în plasmă.

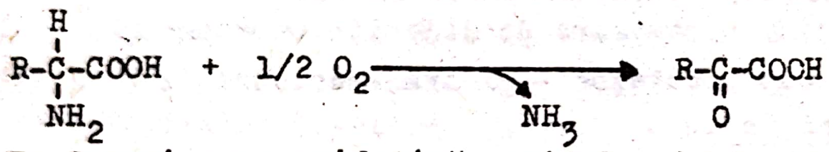
Primul organ pe care-l întîlnesc acizii aminaţi după ce au fost absorbiţi şi au luat calea venei porte este ficatul. Din acizii aminaţi ficatul poate sintetiza unele proteine şi chiar şi glicogen. Acizii aminaţi glicoformatori mai importanţi sînt: glicocolul, alanina, serina, cisteina, arginina, prolina, acidul aspartic şi acidul glutamic. Ficatul sintetizează glicogen pe seama acizilor aminaţi, atunci cînd aportul de glucoză este limitat.

Restul acizilor aminaţi sînt transportaţi pe cale sanguină la nivelul ţesuturilor şi celulelor, furnizînd substratul pentru metabolismul azotat celular. Acizii aminaţi sînt metabolizaţi, fie în sensul anabolismului, a sintezei de polipeptide şi proteine structurale sau funcţionale, fie în sensul catabolismului, a degradării la diverşi produşi.

Catabolismul acizilor aminaţi înbracă două aspecte: unul care se adresează tuturor acizilor aminaţi, cum sînt procesele de desaminare oxidativă, transaminare, decarboxilare sau formare de betaine şi altul specific fiecărui acid aminat. Dintre acestea mai importante sînt:

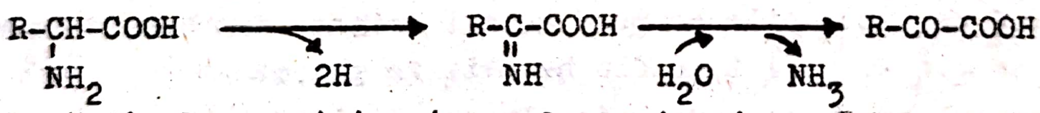
Dezaminarea oxidativă.

Dezaminarea oxidativă, reprezintă procesul metabolic prin care un acid aminat pierde gruparea aminică sub formă de amoniac, acidul aminat transformîndu-se într-un cetoacid. Dezaminarea oxidativă se efectuiază graţie intervenţiei unui număr mare de sisteme enzimatice care catalizează următoarea reacţie generală:



In dezaminarea oxidativă, acidul aminat este într-o primă etapă dehidrogenat, proces care duce la formarea unui acid iminic, care la rîndul său este hidrolizat cu formarea unui acid cetonic şi eliberarea de amoniac. Prima etapă este enzimatică, acceptorul de hidrogen fiind FAD-ul, FMN-ul, NAD-ul şi NADP-ul. Etapa următoare este spontană, neenzimatică.

Reacţia se desfăşoară în felul următor:



După tipul reacţiei, sistemele enzimatice se împart în:

- oxidazele acizilor aminaţi ai seriei L
- oxidazele acizilor aminaţi ai seriei D
- oxidazele unui acid aminat specific

In general cetoacizii rezultaţi pot servi la diverse reacţii de transaminare, pot constitui [illegible] scheletul carbonatat al glucidelor, acizilor graşi sau glicerinei sau în cazul acidului piruvic oxalacetic şi cetoglutaric servesc de substrate pentru ciclul lui Krebs.

Transaminarea.

Transaminarea, reprezintă procesul de degradare care constă din transferul grupării aminice a unui acid aminat pe un cetoacid

fără eliminare de amoniac ca produs intermediar. In urma acestui proces acidul aminat prin cedarea grupării aminice se transformă într-un cetoacid, iar cetoacidul care a acceptat gruparea aminică se transformă într-un nou acid aminat.

Enzimele care catalizează aceste reacţii se numesc transaminaze sau aminotransferaze şi au drept coenzimă fosfopiridoxalul. Reacţia generală este următoarea:

Ac. aminat I + piridoxal $\rightleftharpoons$ piridoxamină + ac. cetonicI

Ac. cetonic II + piridoxamină $\rightleftharpoons$ piridoxal + ac. aminat II

Reacţiile de transaminare mai importante sînt:

Ac. glutamic + ac. piruvic $\rightleftharpoons$ ac. cetoglutaric + alanină

Ac. glutamic + ac. oxalacetic $\rightleftharpoons$ acid cetoglutaric + ac. aspartic

În afară de acizii aminaţi dicarboxilici - acidul aspartic şi acidul glutamic - iau parte şi alţi acizi aminaţi dintre care cei mai activi sînt: valina, leucina, izoleucina, tirozina, fenilalanina, metionina, arginina, cisteina şi ac. alfa aminobutiric.

Aminotransferazele sînt prezente în toate sistemele biologice iar în fiecare celulă animală fiecare enzimă este specifică pentru un anumit substrat, după cum fiecare celulă sau ţesut pare să aibă o concentraţie proprie a unei anumite enzime.

Transaminarea pe alfa cetoglutarat este un proces general şi constituie un sistem biochimic fundamental, comun pentru cele mai multe celule.

Reacţia de transaminare este strîns legată de metabolismul acizilor aminaţi atît în faza de anabolism cît şi în faza de catabolism. In asociere cu alte sisteme enzimatice ele joacă un rol central în metabolismul azotat.

Se admite că intrarea azotului în ciclul metabolic se face în exclusivitate prin calea de sinteză a acizilor care corespund celor trei acizi cetonici din ciclul lui Krebs.

Reacţia de transaminare joacă un rol important în metabolismul celular. Ea este strîns legată de catabolismul şi anabolismul acizilor aminaţi şi constituie legătura dintre metabolismul glucidelor şi proteinelor.

Rolul central pe care aminotransferazele şi-l asumă în metabo-

lismul azotului în general este mai particular în sinteza ureei.

Reacţiile de transaminare sînt de asemeni implicate în biosinteza bazelor purinice şi pirimidinice, a porfirinelor şi cobalaminelor.

De asemeni reacţiile de transaminare îşi găsesc o aplicare practică în diagnosticul unor boli, ştiind că nivelul glutamat-oxalacetat-aminotransferaza este crescută în afecţiunile ficatului şi în infarctul de miocard.

Decarboxilarea.

Decarboxilarea presupune procesul biochimic prin care un acid aminat în prezenţa unei decarboxilaze pierde bioxidul de carbon de la nivelul funcţiei carboxilice, transformîndu-se într-o amină.

Reacţia generală este următoarea:

$$\underset{\text{Ac. aminat}}{R\text{-}\underset{\displaystyle NH_2}{\underset{|}{C}H}\text{-}COOH} \xrightarrow[\;\searrow CO_2]{} \underset{\text{Amină}}{R\text{-}CH_2\text{-}NH_2}$$

Decarboxilarea este un fenomen a cărei importanţă biochimică este mare, deoarece antrenează formarea de amine, cu funcţii fiziologice foarte variate.

Decarboxilazele au ca parte activă vit. B_6 sub formă de fosfopiridoxal.

Sub acţiunea aminoaciddecarboxilazelor rezultă următoarele amine:

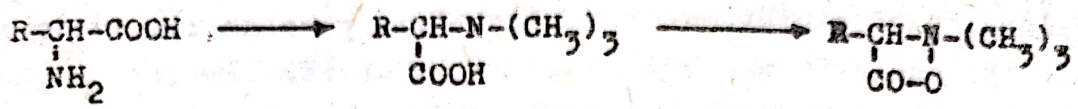
arginină ⟶ agmantină
histidină ⟶ histamină
lizină ⟶ cadaverină
ornitină ⟶ putrescină
tirozină ⟶ tiramină

Aminele rezultate sub acţiunea florei microbiene din intestin se numesc amine biogene. Aminele rezultate suferă acţiunea aminooxidazelor transformîndu-se în aldehide şi amoniac.

Formarea de betaine.

Ac. aminaţi se pot metila la nivelul funcţiei aminice cu trei radicali metil, ca urmare a faptului că azotul a devenit pentavalent. Aceşti derivaţi se pot cicliza ulterior, formînd betaine, conform re-

acţiei:



Majoritatea ţesuturilor animale conţin compuşi metilaţi sub formă de betaine, colina constituind sursa de grupări metilice.

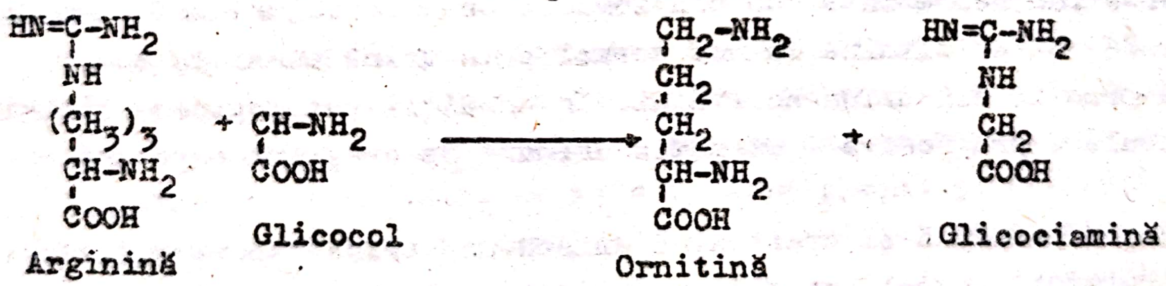
Triptofanul, fenilalanina, tirozina şi histidina sînt precursorii unor amine biogene active, cu rol important în organism cum sînt catecholaminele, serotoninele, tiramina şi histamina.

Metabolismul creatinei.

Creatina şi creatinina sînt compuşi azotaţi, larg răspîndiţi în unele ţesuturi în special în ţesutul muscular, fiind un compus cu rol energetic, deşi biosinteza sa are loc la nivelul rinichiului şi ficatului.

Procesul de biosinteză al creatinei - creatinogeneza - are loc prin interacţiunea dintre trei acizi aminaţi: arginina, glicocolul şi metionina. Procesul presupune succesiunea a două etape: transamidinarea şi transmetilarea.

Transamidinarea, constă din transferul grupării amidinice sau guanidinice de la arginină pe glicocol, ducînd la formarea de glicociamină sau ac. guanidinacetic şi ornitină.



Arginină + Glicocol → Ornitină + Glicociamină

Această etapă are loc la nivelul ţesutului renal.

Transmetilarea, constituie acel proces biochimic prin care se asigură transferul unui radical metil de la un compus la altul. Se transferă în special acele grupări metilice care sînt slab unite, cum sînt cele legate de sulf ca la metionină, de azot ca la colină şi betaine.

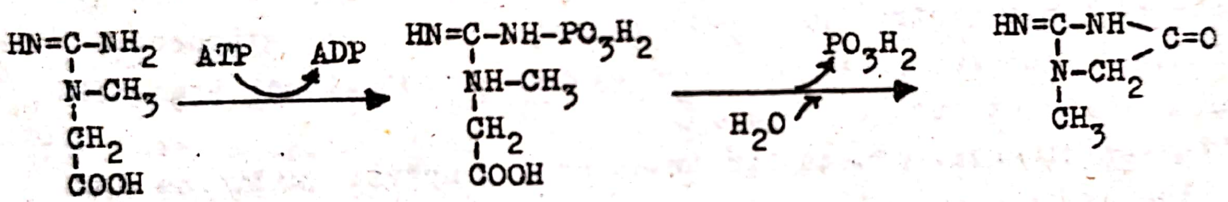
In prcesul de biosinteză al creatinei, donatorul de radical metil este metionina. Radicalul metil se transferă pe glicociamină formînd creatina iar metionina prin pierderea radicalului dă homocis-

teina. Cedarea radicalului metil, necesită în prealabil o activare a metioninei, proces care are loc în prezenţa de ATP. In urma interacţiunii dintre aceşti compuşi, rezultă sulf-adenozil-metionina sau metionina activă şi eliberarea a trei molecule de ac. fosforic. Numai în aceste condiţii, radicalul metil devine uşor detaşabil şi capabil de a se fixa pe diverşi acceptori ai grupărilor metil.

Procesul de transmetilare se petrece la nivelul ficatului.

Enzimele răspunzătoare de acest dublu proces sînt: arginin-glicinamidin-transamidinaza, prezentă în rinichi şi răspunzătoare de transferul radicalului guanidinic şi guanidin-acetat-metil-transferaza, care catalizează reacţia de transmetilare, prezentă în ficat.

Creatinina compus ciclic al creatinei sau amida internă a creatinei rezultă din interacţiunea dintre creatină şi fosfocreatină.



Creatina Fosfocreatina Creatinina

Creatina reprezintă una din formele de excreţie urinară a azotului aminic. Ea se elimină în mod normal prin urină numai la copil, lipsind practic din urina adultului. In condiţii patologice - distrofia musculară progresivă - excreţia urinară de creatină este crescută.

Intre creatină şi creatinină există un strîns raport influenţat de hormonii sexuali şi regimul dietetic. In prezenţa hormonilor sexuali creatina dispare apărînd creatinina. In felul acesta se explică dispariţia creatinei la pubertate. Deasemeni în lipsa glucidelor din alimentaţie apare creatina.

Fosfocreatina, constituent energetic al ţesutului muscular, în special al musculaturii scheletice, se formează în prezeţa creatinfosfokinazei. El este implicat în mecanismul contracţiei musculare. El reprezintă una din substanţele de acţiune a muşchiului, scindarea sa hidrolitică asigurînd eliberarea energiei necesare contracţiei. Creatinfosfatul reprezintă acea rezervă de energie care poate fi u-

tilizată rapid în orice condiţii pentru regenerarea de ATP.

Acest sistem constituie un avantaj, comparativ cu depozitarea unei cantităţi mai mari de ATP prin faptul că prin clivarea sa, nu se produce un raport ATP / ADP nefavorabil, ceea ce ar reduce randamentul ATP-ului.

Aminoacidemia şi amoniemia.

Prezenţa şi nivelul acizilor aminaţi şi a amoniacului în torentul circulator constituie aminoacidemia şi amoniemia sanguină . Acizii aminaţi sînt prezenţi atît în plasmă cît şi în elementele figurate ale sîngelui, asigurînd transportul acestora. In sîngele circulant, acizii aminaţi liberi se găsesc în plasmă, eritrocite, leucocite şi trombocite.

Plasma conţine în special, alanină, glicocol, valină, treonină, serină, fenilalanină, în concentraţii dozabile şi urme de triptofan, beta alanină, etc.

Valorile extreme ale concentraţiei plasmatice a diferiţilor acizi aminaţi diferă de la un aminoacid la altul. Concentraţia lor, variază cu vîrsta şi cu unele stări fiziologice ca sarcina, efortul.

Aminoacidemia globală a copilului reprezintă circa 84 % din cea a adultului. De asemeni diferă şi repartiţia acestora între plasmă şi elementele figurate ale sîngelui la copil faţă de adult.

Raportul eritrocito-plasmatic al concentraţiei aminoacizilor liberi se modifică în funcţie de aportul aminoacizilor în urma procesului de absorbţie. Modificările raportului ar reprezenta schimbul continuu de aminoacizi ce există între plasmă şi eritrocite şi între plasmă şi ţesuturi. Creşterea concentraţiei aminoacizilor din eritrocite, după prînzuri bogate în proteine ar demonstra rolul de transport al acestor elemente figurate ale sîngelui. In plus, eritrocitele ar juca un rol important în procesul de activare al aminoacizilor.Concentraţia crescută a serinei şi glicocolului cît şi a acidului glutamic la copil, ar demonstra rolul important pe care îl joacă aceşti acizi aminaţi în fiziologia organismului tînăr.

Reglarea aminoacidemiei.

Factorii care contribuie la menţinerea constantă a aminoacidemiei sînt:

Absorbția intestinală, care influențează nivelul acizilor aminați din sînge, prin aportul permanent de acizi aminați proveniți din hidroliza enzimatică a proteinelor exogene și endogene de la nivelul tractusului digestiv.

Activitatea metabolică a ficatului. Ficatul joacă rol atît în menținerea unei aminoacidemii constante cît și în distribuirea către alte organe și țesuturi a acizilor aminați. Reținerea acizilor aminați de către ficat se face sub formă de combinații în molecule proteice. In plus ficatul deține și alte roluri în metabolismul acizilor aminați: transformă unii acizi aminați în alții, metabolizează în exclusivitate unii acizi aminați, transformă unii acizi aminați în acizi nucleici, etc.

Activitatea metabolică a țesuturilor extrahepatice - mușchi, creier - prin două mecanisme: captarea de acizi aminați și eliberarea lor.

Excreția renală și extrarenală. Rinichiul elimină o parte din acizi aminați, la fel tractusul digestiv, pielea și fanerele .

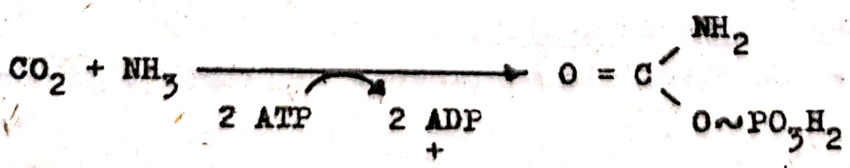
Ureogeneza.

Ureea reprezintă produsul final al catabolismului proteic. Amoniacul rezultat din metabolismul acizilor aminați urmează mai multe căi, dintre care cea mai importantă este ureogeneza.

Procesul de formare a ureei are loc la nivelul ficatului, și rinichiului. Principalele etape de sinteză sînt următoarele:

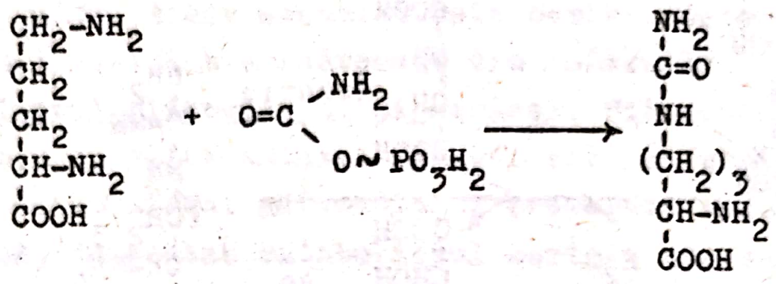
- sinteza carbamilfosfatului.
- sinteza citrulinei.
- sinteza argininei.
- formarea ureei.

Sinteza carbamilfosfatului, presupune o interacțiune a acidului carbamic nestabil, rezultat din CO_2 și NH_3 cu molecula de ATP, formînd carbamilfosfatul și ADP-ul. Unirea acestora reprezintă o cale de folosire a produșilor finali metabolici în vederea conservării energiei libere:



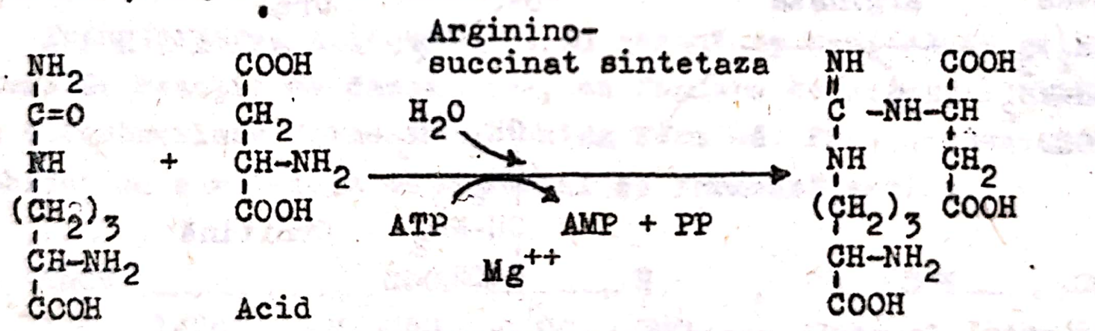
Carbamilfosfatul

Sinteza citrulinei, rezultă din fixarea pe funcţia aminică terminală a ornitinei, a unui radical carbamil-CO-NH_2 sub acţiunea unei enzime - ornitincarbamil transferază - sau O.C.T.



Ornitină Citrulină

Transformarea citrulinei în arginină, este o reacţie complexă ce nu aparţine numai ficatului, întrucît a fost evidenţiată şi în rinichi. Acest proces constă în adiţia unei noi molecule de amoniac la citrulină cu producerea de arginină. Donatorul de azot este de fapt acidul aspartic, care în prezenţa argininosuccinat sintetazei, a ionilor de Mg^{++} şi a unei molecule de ATP duce la formarea unui compus intermediar, arginino-succinat.



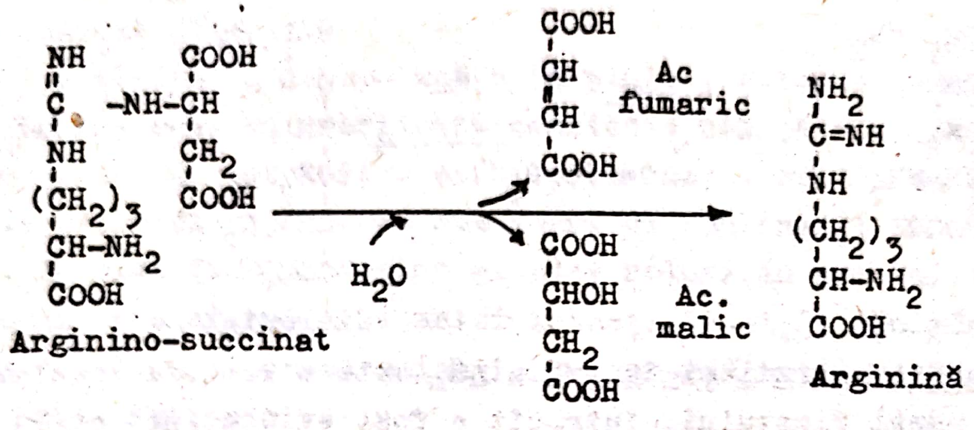
Citrulina Acid Aspartic Arginino-succinat

Arginino-succinatul format în urma unui proces de clivare în prezenţa unei liaze, va duce la formarea argininei cu eliberare de acid fumaric sau prin hidroliză în prezenţa argininosuccinazei se va scinda în arginină şi acid malic.

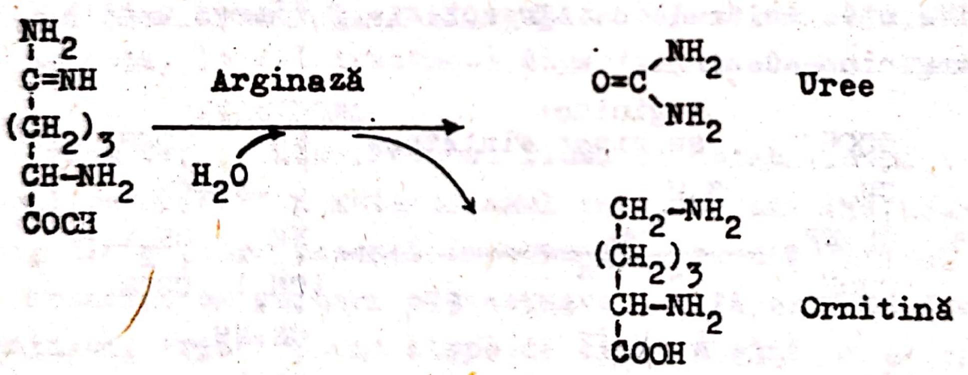
Acidul fumaric sau malic vor urma căile metabolice din ciclul lui Krebs pînă la stadiul de acid oxalacetic, pentru ca printr-un proces de transaminare în prezenţa acidului glutamic să formeze un nou donator de azot pentru ciclul de sinteză al ureei.

Prin acest mecanism se stabileşte o strînsă corelaţie între

ciclul de sinteză al ureei, ciclul acizilor tricarboxilici şi procesul transaminării, asigurîndu-se astfel interrelaţia dintre metabolisme.



Formarea ureei, reprezintă etapa finală a ciclului ureogenetic. Procesul are loc sub acţiunea arginazei, care desface arginina în ornitină şi uree.



Bilanţul formării ureei este următorul:

$$2\ NH_3 + CO_2 + 3\ ATP \text{ --- } \text{uree} + 2\ ADP + AMP + PP + Pi$$

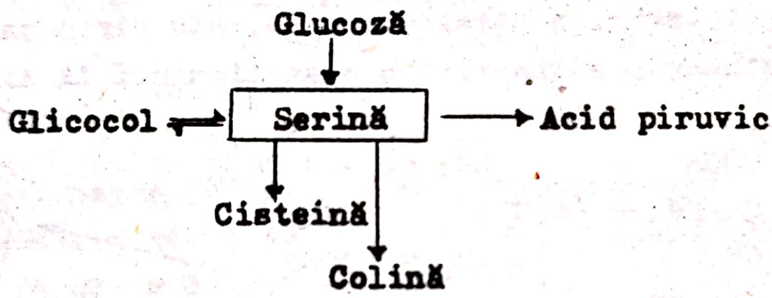
Ureea reprezintă forma de excreţie a produşilor de metabolism ai acizilor aminaţi. Eliminarea ei se face prin rinichi într-o concentraţie de 60 de ori mai mare ca în sînge.

Creşterea ureei în sînge se numeşte uremie sau hiperazotemie. Aceasta poate fi de cauză renală cum se întîlneşte în cursul nefritelor cronice, a nefritelor acute postanginoase, nefritelor tubulare ce apar în urma intoxicaţiilor cu sublimat, etc. Uremia poate fi întîlnită în unele afecţiuni cardiace sau maladii infecţioase ca urmare a oliguriei, sau în unele afecţiuni hepatice ca urmare a exagerării ureogenezei. Lipsa de sare ce apare în cursul vărsăturilor, duce de asemeni la creşterea ureei.

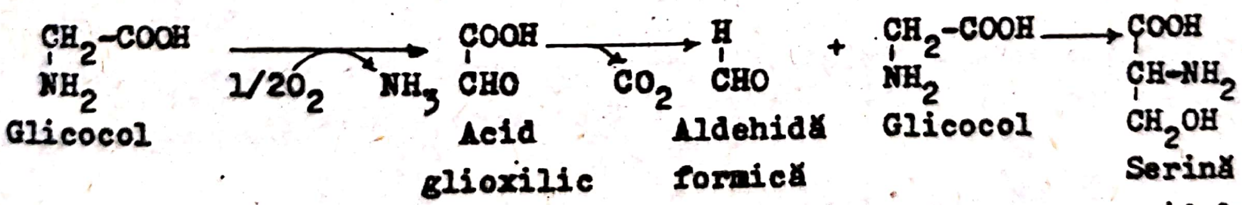
Metabolismul special al unor acizi aminaţi.

Organismul uman dispune în afara căilor de degradare comune a-minoacizilor şi de unele căi speciale de degradare pentru fiecare aminoacid în parte. Acest mecanism este posibil datorită structurii diferite a radicalului hidrocarbonat din moleculă.

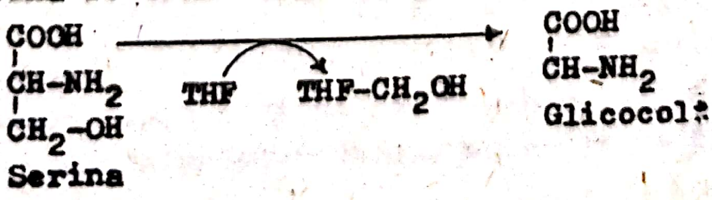
Metabolismul glicocolului şi serinei, Glicocolul şi serina fac parte din grupa acizilor aminaţi neesenţiali. Ei sînt în schimb glu-coformatori. Catabolismul glicocolului presupune transformarea aces-tuia în serină, în schimb catabolismul serinei are mai multe căi de metabolizare. Schema generală a metabolismului glicocolului şi seri-nei este următoarea:



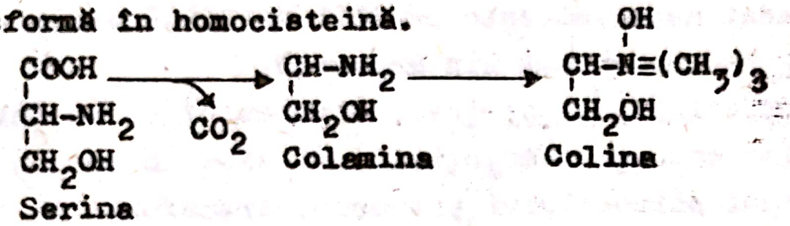
Transformarea glicocolului în serină se realizează printr-o suc cesiune de reacţii de dezaminare, cu formare de acid glioxilic, care prin decarboxilare formează aldehida formică. Prin condensarea form-aldehidei cu o moleculă de glicocol se formează serina.



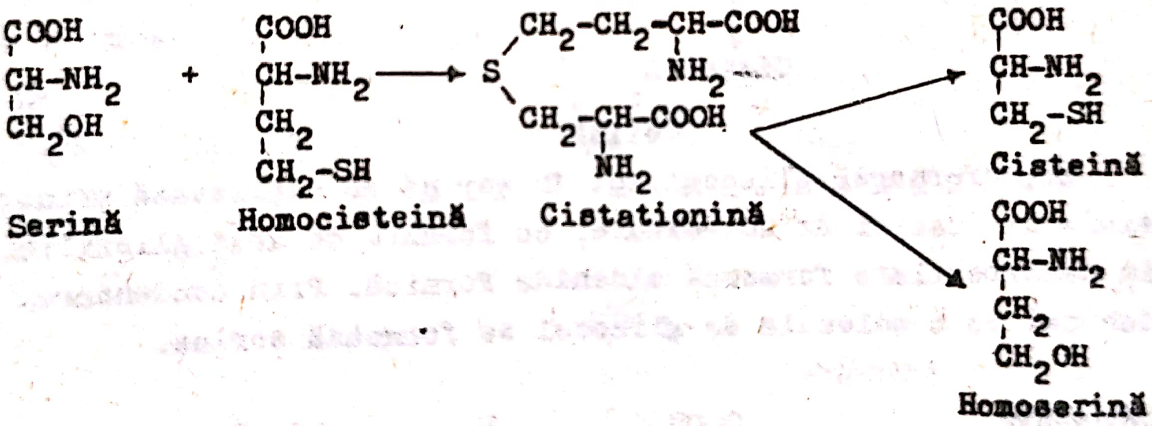
Transformarea serinei în glicocol, necesită prezenţa acidului tetrahidrofolic, care are proprietatea de a transporta unităţile de un carbon, respectiv funcţia de la carbonul beta a serinei, pentru a forma acidul N_{10}-formiltetrahidrofolic. Prin pierderea unităţii de un carbon, serina se transformă în glicocol.



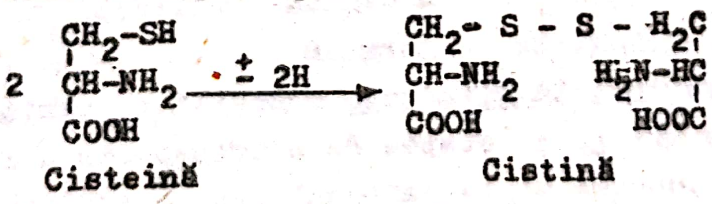
Transformarea serinei în colamină și colină se face inițial prin decarboxilare, urmată de o metilare progresivă, donatorul de radicali metil fiind metionina activă sau adenozil-S-metionina care se transformă în homocisteină.



Transformarea serinei în cisteină se realizează prin participarea homoserinei și a serinei cu formarea unui compus intermediar, cistationina, rezultat din condensarea acestor doi precursori în prezența cistationinsintetazei, a cărei coenzimă este piridoxalfosfatul. Ulterior are loc scindarea enzimatică a cistationinei în cisteină și homoserină.

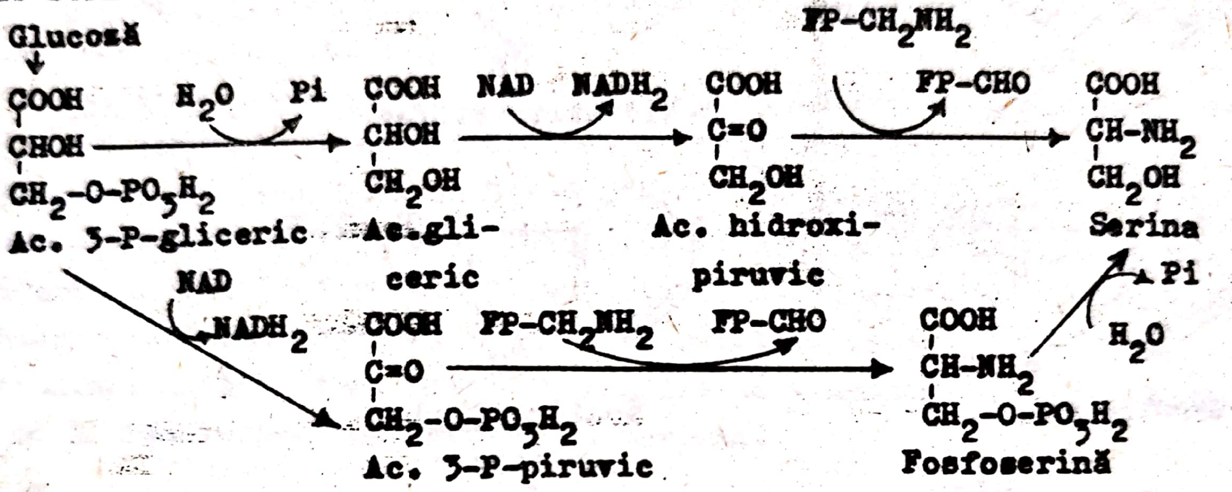


Cistina este o dicisteină, care împreună cu cisteina formează un sistem redox cu implicații în troficitatea tisulară.

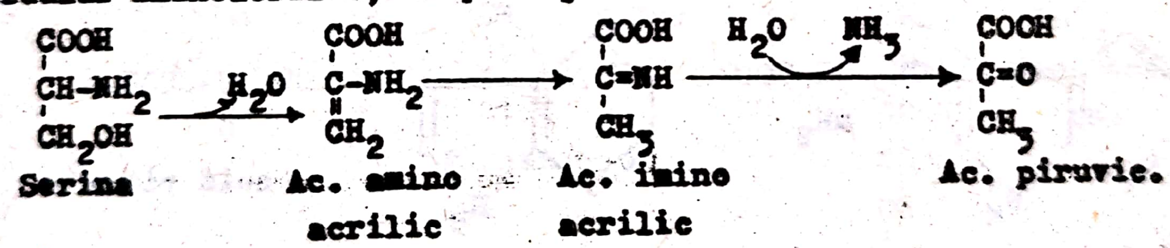


Formarea serinei din glucoză, are ca precursor acidul 3 fosfogliceric care poate îmbrăca două căi de metabolizare, dar cu același sistem enzimatic. Prima cale metabolică, presupune pierderea radicalului fosforil sub formă de fosfat anorganic cu formare de acid gliceric, care în prezența de NAD trece în acid hidroxipiruvic, funcția cetonică nou creată suferind un proces de transaminare cu formare de

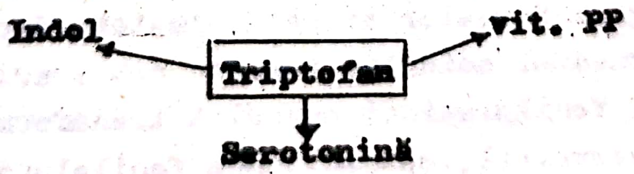
serină. A doua cale de metabolizare, transformă acidul 3 fosfoglicerric în acid 3 fosfopiruvic, tot în prezenţă de NAD, care prin transaminare se transformă în fosfoserină. Pierderea radicalului fosforil sub formă de fosfat anorganic, duce la serină.



<u>Transformarea serinei în acid piruvic</u>, are loc în prezenţa serindezaminazei, a cărei coenzimă este piridoxalfosfatul, reacţie care are loc în mai multe etape, cu formarea acidului aminoacrilic şi a acidului iminoacrilic, ca produşi intermediari.



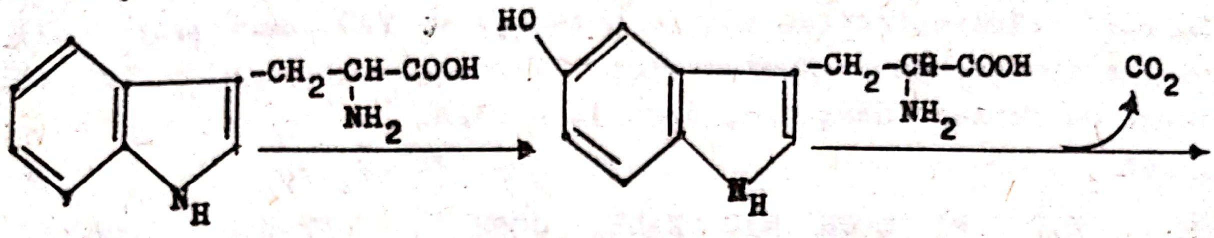
<u>Metabolismul triptofanului</u>, acid aminat esenţial, poate duce prin catabolismul său la următorii compuşi:



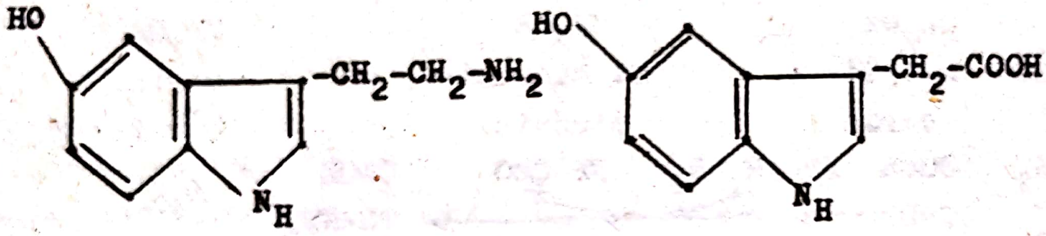
<u>Transformarea triptofanului în vitamină PP</u> (vezi vit. PP)

<u>Formarea serotoninei</u>, are loc după o prealabilă hidroxilare a triptofanului cu formare de 5 hidroxitriptofan, care prin decarboxilare se transformă în 5 hidroxitriptamina sau serotonina. La rîndul ei serotonina prin dezaminare şi oxidare în prezenţa monoaminooxidazăi din ficat se transformă în 5-hidroxiindolacetic, care se e-

limină prin urină.

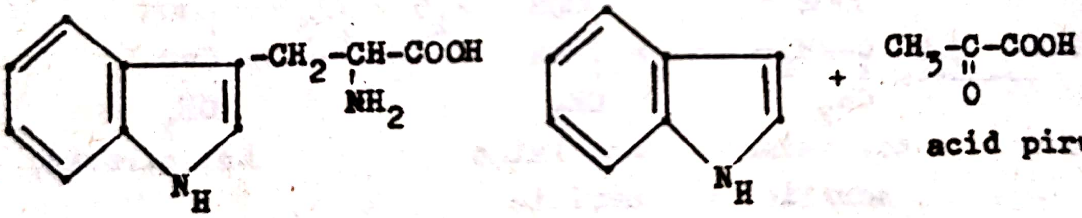


Triptofan 5-hidroxitriptofan



Serotonina 5-hidroxiindol acetic

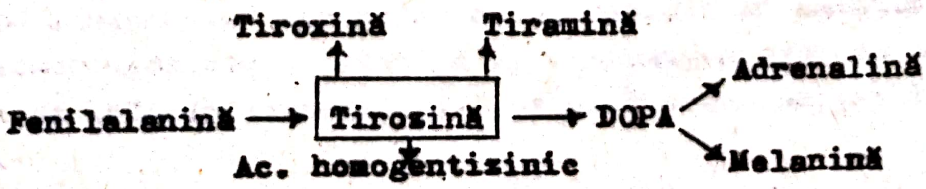
Formarea de indol, se realizează sub acţiunea enzimelor din flora intestinală. Indolul format se elimină prin urină sub formă conjugată. Enzima răspunzătoare de această transformare este o triptofanază a cărei coenzimă este piridoxal-5-fosfatul.



acid piruvic

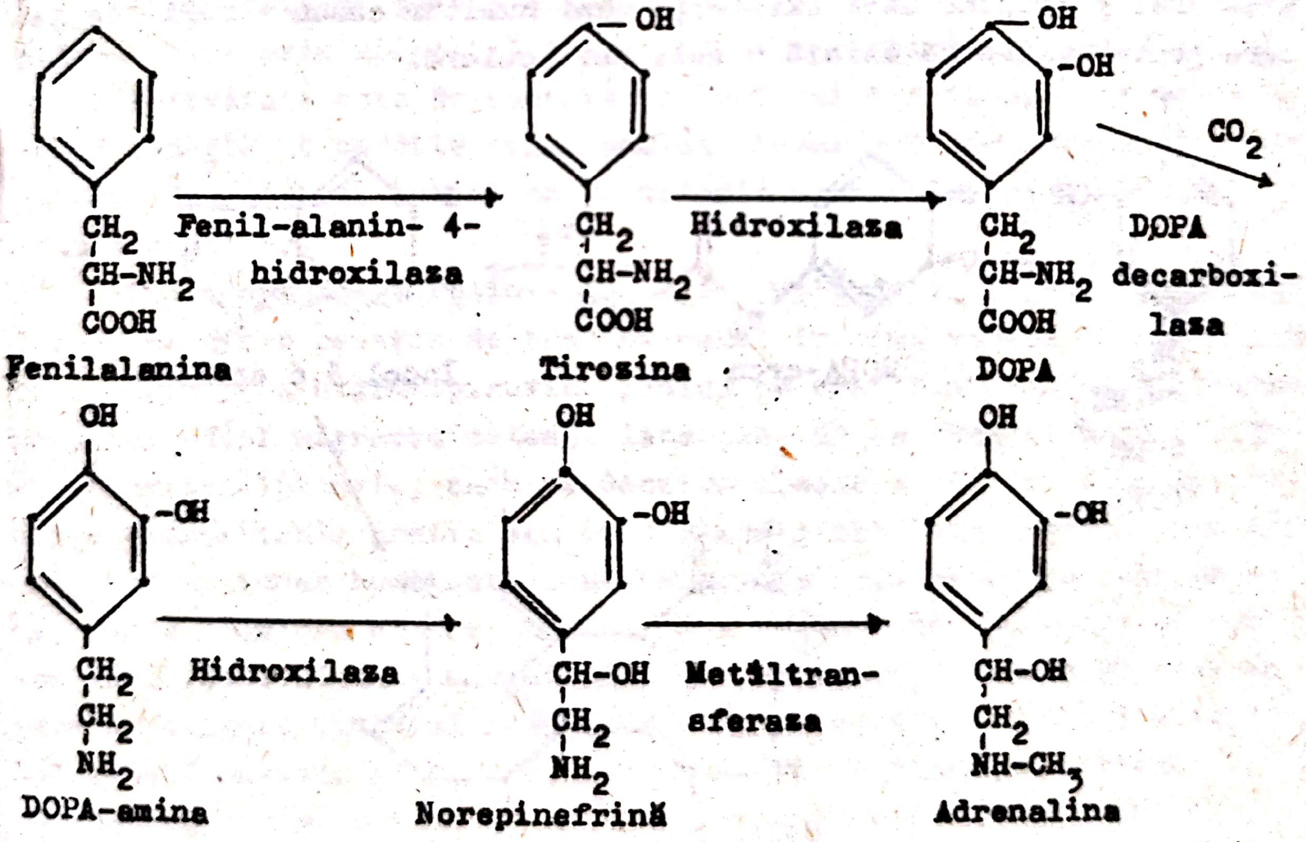
Triptofan Indol

Metabolismul fenilalaninei. Fenilalanina, este un aminoacid aromatic, esenţial, glucoformator şi cetoformator, deoarece se metabolizează prin intermediul acidului fumaric sau a acidului acetil-acetic. Catabolismul fenilalaninei necesită transformarea acestuia printr-un proces ireversibil, sub acţiunea fenilalanin-4-hidroxilazei într-un compus cheie, tirozina, acid aminat aromatic neesenţial, cu multiple căi de metabolizare. Astfel tirozina poate fi precursorul următorilor produşi:



Transformarea tirozinei în adrenalină și melanină, are loc în prezența unei enzime, tirozin-3-hidroxilază, care printr-un nou proces de hidroxilare, la carbonul 3 al nucleului benzenic, va duce la formarea unui precursor comun pentru adrenalină și melanină, denumit dioxifenilalanina sau DOPA.

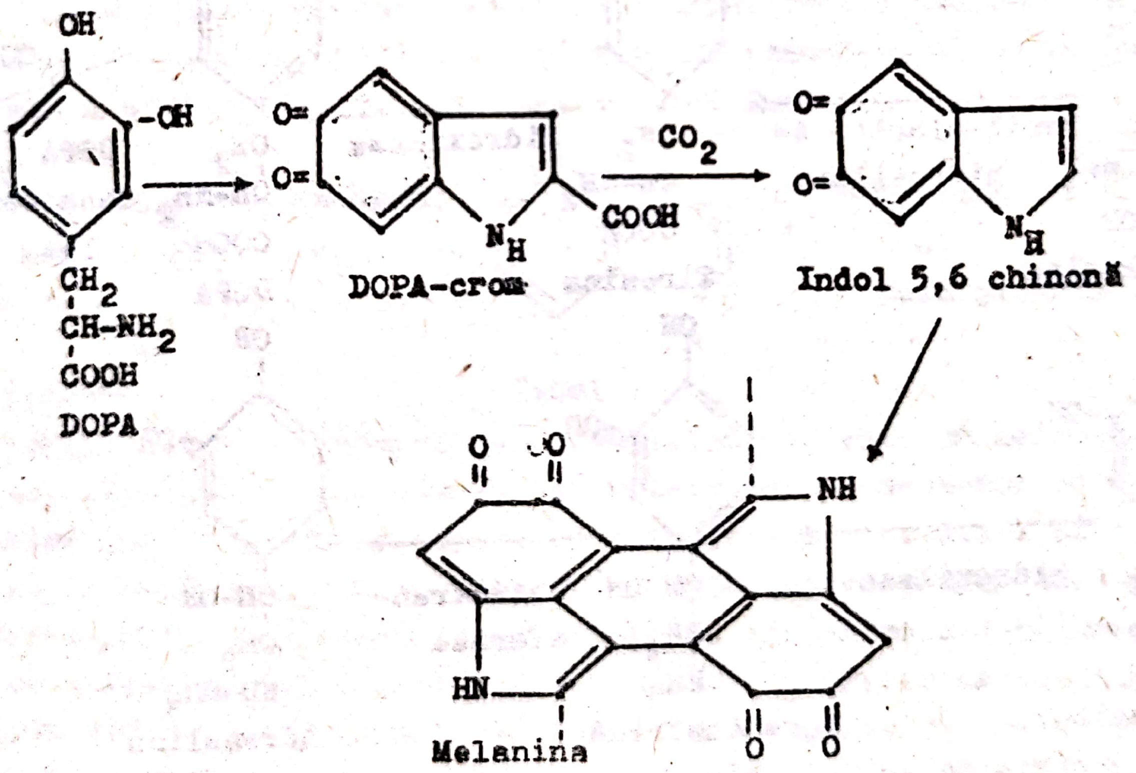
Formarea adrenalinei, se realizează printr-o succesiune de reacții de decarboxilare, hidroxilare și metilare. Astfel DOPA-decarboxilaza transformă DOPA în 3,4-dihidroxifenilacetilamina (DOPA-amina), pentru ca DOPA-amin-beta-hidroxilaza, printr-un proces de oxidare să ducă la formarea de norepinefrină, noradrenalină sau 3,4 dihidroxifeniletanolamina. Reacția de metilare necesită prezența, metioninei active, care printr-o reacție de transmetilare în prezența metiltransferazei să formeze adrenalina.



Formarea melaninei, pigment natural, colorat, cu structură indolică, necesită o secvență de reacții de ciclizare și polimerizare. În prima etapă, tirozinaza sau cuproxidaza acționează prin transfer de electroni, datorită prezenței în structura enzimei a cuprului ca-

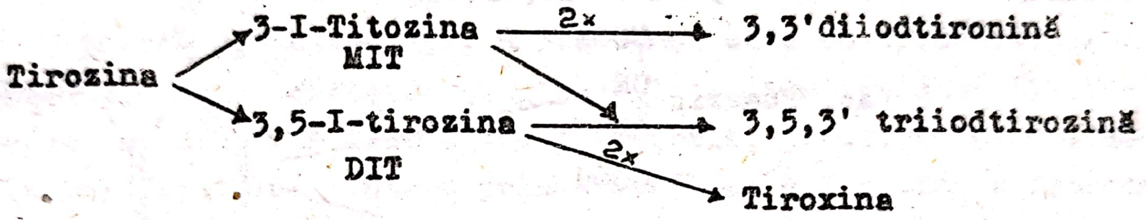
re are proprietatea de a-şi modifica valenţa prin acceptare sau cedare de electroni. Este deci o reacţie de oxidare. Celelălte reacţii sînt spontane. Rezultă DOPA-chinona, prin transformarea funcţiilor hidroxilice de la carbonul 3 şi 4 în funcţii cetonice. Prin ciclizare rezultă DOPA-cromul, care se transformă ulterior în 5,6 indolchinona, iar prin polimerizare în melanină.

Procesul de melanogeneză are loc în celulele specializate ale epidermului, denumite melanocite, bogate în mitocondrii, dar şi în celule şi elemente tisulare care conţin componentele melanice. Melaninele naturale se găsesc sub formă de melanoproteine, legătura fiind realizată între funcţiile chinonice ale melaninei şi grupările -SH ale aminoacizilor cu sulf în special a cisteinei, din structura proteinelor. Secvenţa de reacţii, pentru formarea adrenalinei şi melaninei presupune deci existenţa unui numitor comun - DOPA- de la care pentru melanină există o cale particulară.



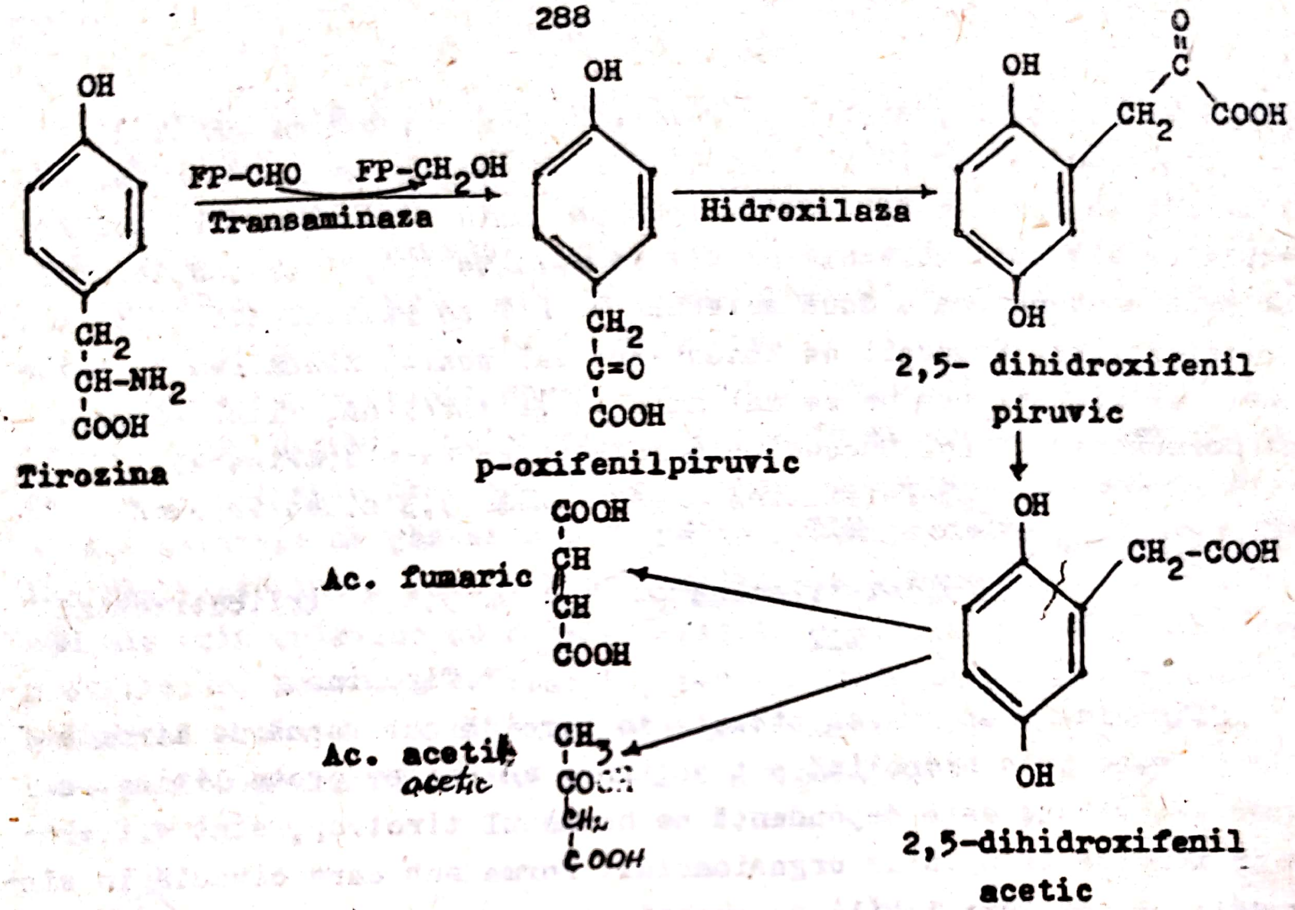
Transformarea tirozinei în hormoni tiroidieni, respectiv în tiroxină şi triiodtironină, necesită iodurarea iniţială a tirozinei care se efectuiază cu iod activ, rezultat prin oxidarea iodului cu ajutorul apei oxigenate, generată de sistemul glucoză-glucozoxidază

Iodurarea tirozinei, duce la formarea de 3-monoiodtirozină (MIT) şi 3,5 diiodtirozină (DIT) pentru ca prin condensarea a două molecule de MIT să rezulte 3,3'-diiodtironină, prin condensarea a unei molecule de MIT cu o moleculă de DIT să rezulte 3,5,3' triiodtirozină iar prin condensarea a două molecule de DIT să rezulte 3,5,3',5' tetraiodtirozina. Produşii de condensare mai poartă denumirea de tironine, iar ultimul produs se mai numeşte şi tiroxină, fiind adevăratul hormon tiroidian. Succesiunea reacţiilor este următoarea:

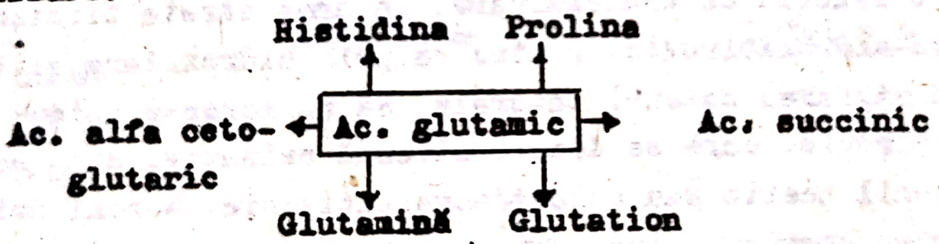


Tironinele se găsesc stocate în tiroidă sub formă de tireoglobuline, care prin hidroliză sub acţiunea enzimelor proteolitice, a căror activitate este dependentă de hormonul tirotrop, sînt eliberate în funcţie de nevoile organismului. Forma sub care circulă în sînge este de complexi labili cu proteinele plasmatice care asigură transportul lor.

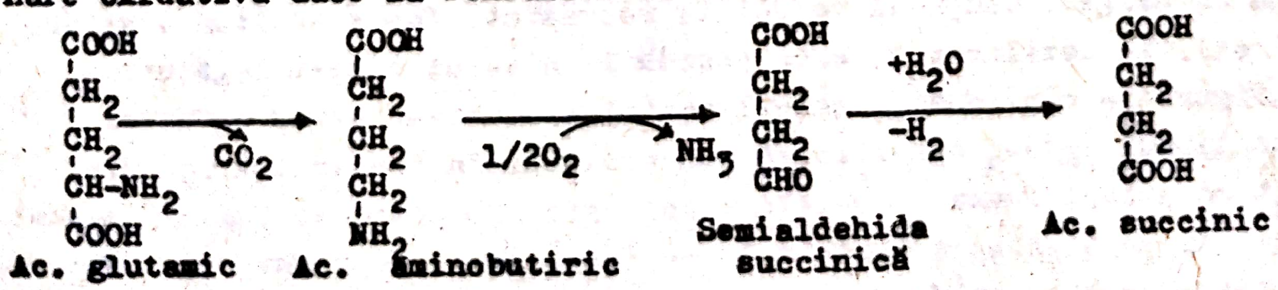
<u>Transformarea tirozinei în acid acetilacetic şi acid fumaric</u>, începe printr-o reacţie de transaminare, în urma căreia tirozina trece în acid para-hidroxipiruvic, pentru ca prin hidroxilare şi transpoziţie, adică migrarea catenei laterale, să se formeze acidul 2,5-dihidroxifenilpiruvic, care se decarboxilează oxidativ, dînd acidul 2,5 dihidroxifenil acetic sau acidul homogentizinic. Normal prin oxidare sub acţiunea homogentizinat-oxigenazei, în prezenţa ionilor de Fe, dubla legătură dintre carbonul 1,2 a nucleului benzenic se rupe iar la fiecare atom de carbon adiacent acestuia, se fixează cîte un atom de oxigen. Compusul rezultat, reprezintă forma enolică a acidului maleil-acetilacetic, care posedă la nivelul dublei legături o configuraţie cis. Enzima maleil-acetil-izomeraza, avînd cofactor glutationul redus, catalizează conversiunea în izomerul trans, rezultînd acidul fumaril-acetilacetic, care sub acţiunea fumaril-acetoacetazei se scindează în acidul acetilacetic şi acid fumaric. Prin formarea acestor produşi finali, fenilalanina apare şi ca glucoformator şi ca cetogen.



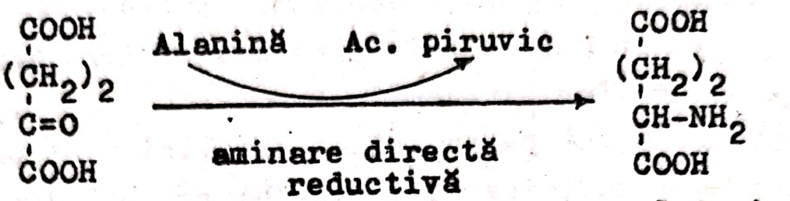
<u>Metabolismul acidului glutamic</u>. Acidul glutamic deţine un rol important în organism, ceea ce justifică cunoaşterea căilor sale de metabolizare.



<u>Formarea acidului succinic</u>. are loc printr-o reacţie de decarboxilare, cu formarea acidului gama aminobutiric, care prin dezaminare oxidativă duce la semialdehida succinică.

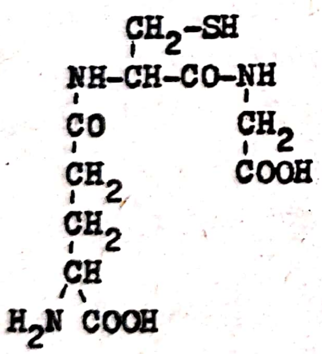


<u>Formarea ac. glutamic din ac. alfa cetoglutaric</u>, are loc în urma unui proces de transaminare sau printr-o aminare directă reductivă.

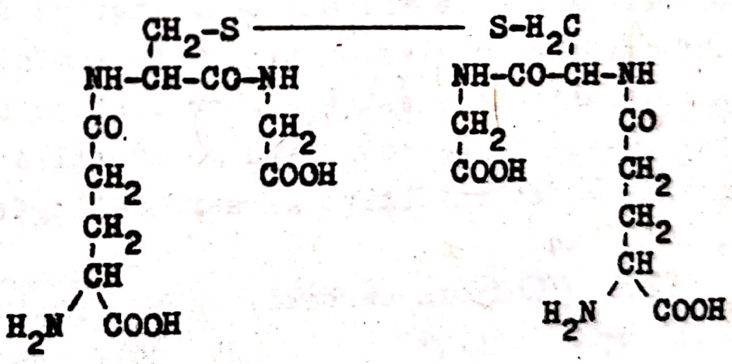


Ac. alfa ceto-glutaric   Ac. glutamic

<u>Formarea glutationului</u>, Glutationul este un tripeptid, format din acid glutamic, cisteină şi glicocol: glutamil-cisteinil-glicină. Formarea lui comportă două etape principale, proces ce se desfăşoară la nivelul ficatului. Intr-o prinmă etapă acidul glutamic împreună cu cisteina şi în prezenţa de ATP formează un dipeptid (gama glutamil-L-cisteină) pentru ca ulterior în prezenţa de glicocol şi a unei noi molecule de ATP să formeze glutationul. Acesta se prezintă sub două forme: redus şi oxidat.



Glutationul redus



Glutationul oxidat

Glutationul este foarte răspîndit în ţesuturile organismului. El se găseşte în cantitate mare în suprarenale şi ficat şi puţin în oase. Embrionul şi copilul conţin, comparativ, mai mult glutation decît adultul. In ţesuturi, glutationul se află în stare redusă. In procesul îmbătrînirii, are loc o acumulare de glutation oxidat şi în genere de grupări disulfidice, iar administrarea de grupări tiolice (cisteină) aduce refacerea glutationului redus.

Rolul glutationului este multiplu. <u>Activează unii fermenţi</u> ca proteinazele tisulare, intervenind în reglarea proteolizei tisulare.

Biosinteza Hemoglobinei

Structura hemoglobinei. Hemoglobina este formată dintr-o histonă -globina- unită cu o grupare prostetică, numită protohem. Protohemul este format dintr-un nucleu tetrapirolic, protoporfirina sau protoporfina, legat de un fier bivalent.

In protoporfirină cei patru nuclei pirolici sînt uniti între ei prin patru legături metinice -CH= iar hidrogenii din poziţia beta ai nucelilor pirolici sînt înlocuiţi cu patru radicali metil în poziţiile 1,3,5,8, doi radicali vinil în poziţiile 2,4, şi doi radicali de acid propionic în poziţiile 6 şi 7. Deci protoporfirina este 1,3,5,8 tetrametil 5,4 divinil 6,7 dipropion porfina.

Prin unirea protoporfirinei cu Fe^{++} se obţine hemul, partea prostetică a pigmentului sanguin. Fierul joacă un rol important şi în legarea hemului de globină, care reprezintă partea proteică.

Fierul este legat de hem prin două valenţe principale care înlocuesc hidrogenii de la cei doi atomi centrali de azot ai nucleilor pirolici. Prin două valenţe coordinative se leagă de ceilalţi doi atomi de azot ai nucleilor pirolici, rămînîndu-i posibilitatea ca prin celelalte două valenţe coordinative să lege încă doi radicali: printr-o valenţă coordinativă de azotul dintr-o histonă iar prin ultima valenţă coordinativă să asigure legătura reversibilă cu oxigenul, CO_2, etc.

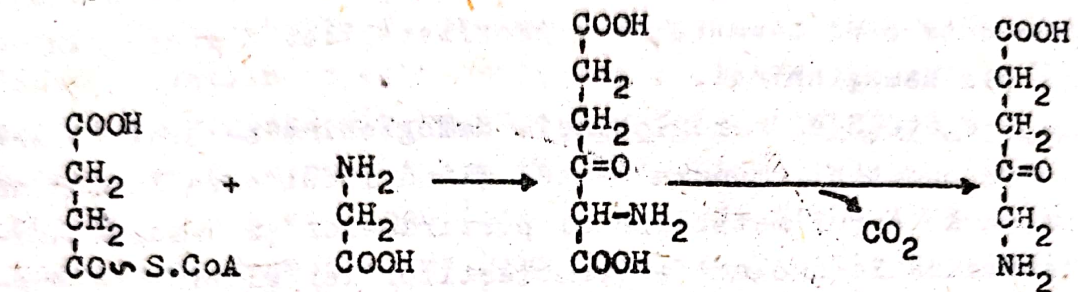
Prin grupările carboxilice ale restului propionic, hemul se fixează prin legături ionice de unele grupări bazice ale aminoacizilor din lanţurile globinice.

Biosinteza hemului. Mecanismul sintezei porfirinei urmează ciclul lui Shemin, care constă din condensarea unei molecule de acid succinic activat - succinil CoA cu glicocolul pentru ca printr-o suită de etape de condensare, decarboxilare şi dehidrogenare să ducă la formarea nucleului tetrapirolic.

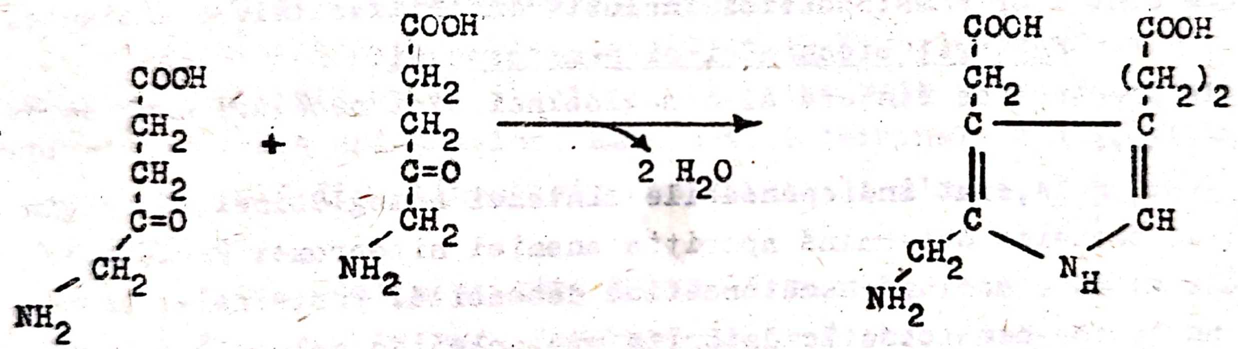
Succinil CoA şi glicocolul în prezenţa delta aminolevulinic-sintetaza, prin eliminarea HS.CoA, formează un compus nestabil, ac. alfa amino beta ceto adipic, care simultan este decarboxilat sub acţiunea aceluiaşi sistem enzimatic şi în prezenţa de vitamină B_6, formînd delta amino levulini

mînd acidul delta aminolevulinic.

Două molecule de acid delta aminolevulinic în prezenţa unei sintetaze şi prin eliminarea a două molecule de apă formează un nucleu pirolic denumit porfobilinogen, care este precursorul nemijlocit al porfirinei.



Succinil-CoA Glicocol Ac. alfa amino-beta cetoadipic Ac. delta aminolevulinic.



Ac. delta aminolevulinic Porfobilinogen

Transformarea porfobilinogenului în uroporfirină reprezintă etapa următoare care constă din unirea a patru nuclei pirolici de porfobilinogen. Prin decarboxilarea radicalilor de acid acetic se formează coproporfirina, urmată de decarboxilarea şi dehidrogenarea radicalilor de acid propionic din poziţia 2,4 cu formare de radicali vinilici, produsul rezultat fiind protoporfirina care prin fixarea fierului duce la protohem, iar prin unirea cu globina la hemoglobină.

Uroporfirină ⟶ Coproporfirina
($-CO_2$)
(R = ac, acetic)

Coproporfirină ⟶ Protoporfirină
($-CO_2$, $-H_2$)
(R = ac. propionic)

Sinteza globinei. Globina este o proteină bazică, aparţinînd histonelor, fiind constituită dintr-un număr specific de acizi aminaţi şi prezentînd variaţii multiple de la o specie la alta şi de la epoca fetală la adult. Variaţia în structura şi compoziţia moleculară a globinei determină o variaţie a proprietăţilor fizico-chimice şi biologice ale hemoglobinei.

Locul de sinteză al hemoglobinei. Hemoglobina se sintetizează în centrii hematopoetici, măduva osoasă fiind locul care în mod normal se desfăşoară lanţul metabolic al porfirinelor şi hemului. Hemul se sintetizează în nucleul eritroblaştilor iar globina se formează în citoplasmă. Unirea hemului cu globina se face în citoplasmă. In unele stări patologice, sinteza de hemoglobină poate avea loc în afara centrilor hematopoetici inclusiv în eritrocitele circulante.

Factorii biochimici ai hematopoezei.

In procesul de sinteză al hemoglobinei sînt necesare următoarele substanţe:

Proteinele,sînt indispensabile sintezei hemoglobinei. Un regim lipsit de proteine determină apariţia anemiei hipocrome. Proteinele vegetale nu au o acţiune hematopoetică deosebită. Proteinele, reprezintă un factor hematopoetic datorită prezenţei în moleculă a unor aminoacizi ca lizina, triptofanul şi metionina, numiţi şi acizi aminaţi hematopoetici

Mineralele, intervin în hematopoeză prin fier, cupru şi cobalt. Fierul, prezintă importanţă în procesul de hematopoeză, datorită faptului că el este un component al hemoglobinei. Se ştie că rezervele de fier sînt mici încît nu pot asigura sinteza îndelungată a hemoglobinei, dacă nu se asigură un aport continuu prin alimente. Anemia prin lipsă de fier este mai frecventă la femei decît la barbat. Fierul ingerat, este transformat la nivelul stomacului în fer bivalent, datorită prezentei acidităţii gastrice. Absorbţia la nivelul intestinului şi depozitarea în ficat şi splină este în strînsă legătură cu prezenţa feritinei.

Cuprul, joacă rol în procesul de hematopoeză, probabil prin mobilizarea fierului din ţesuturi. Cobaltul, intervine în hematopoeză fiind un component al vitaminei B_{12}.

Vitaminele intervin în procesul de hematopoeză. Dintre vitaminele cu rol deosebit, putem cita: vit. C, ac. folic, vit. B_{12}.

Factorul antianemic al stomacului, reprezentat prin factorul intrinsec, secretat de mucoasa gastrică, care se activează în prezenţa alimentelor bogate în proteine şi care conţin factorul extrinsec. Factorul intrinsec este termolabil, distrugîndu-se la 70-80° C Este produs de mucoasa din regiunea pilorică a stomacului şi într-o măsură oarecare de glandele lui Brunner din duoden.

Hormonii, cum sînt cantităţile mici de foliculină pot stimula hematopoeza spre deosebire de cantităţile mari care duc la sclerozarea măduvei spinării. Deaasemeni o acţiune hematopoetică o au şi cantităţile mici de testosteron.

Specificitatea hemoglobinelor.

Hemoglobinele diferitelor specii ca şi hemoglobina fetală şi a adultului prezintă unele diferenţe caracterizate prin următoarele proprietăţi: forma cristalelor, aminoacizii terminali din globină, proporţia de sulf din aminoacizi, rezistenţa la alcali şi migrarea electroforetică.

Hemoglobina adultului este distrusă sub acţiunea unei soluţii de hidroxid de sodiu într-o proporţie de 70 % spre deosebire de hemoglobina fetală care este foarte rezistentă la acţiunea alcalilor, ea fiind distrusă numai într-o proporţie de 7 %.

Studiul specificităţii hemoglobinelor a dus la descoperirea unor boli care se încadrează în noţiunea de " boli moleculare " care cuprinde afecţiuni datorită modificării structurii chimice şi a arhitectonice a moleculei. Boala moleculară, constă în faptul că din cei 300 de aminoacizi care intră în compoziţia hemoglobinei, numai unul singur este schimbat.

Combinaţiile hemoglobinei

Hemoglobina prezintă capacitatea de a fixa în mod reversibil şi în unele condiţii speciale în mod ireversibil, oxigenul, oxidul de carbon, sulful, etc, datorită prezenţei fierului în structura sa.

Fixarea în mod reversibil a oxigenului, de către hemoglobină, fără a se modifica valenţa fierului, formează oxihemoglobina. Combinarea cu oxigenul a hemoglobinei este foarte nestabilă.

Hemoglobina redusă, reprezintă hemoglobina care a cedat o parte din stocul de oxigen.

Capacitatea sîngelui de a fixa oxigenul este direct proporțională cu concentrația acestuia în hemoglobină. Astfel, pentru un gram de hemoglobină se fixează 1,34 ml oxigen. Dintre tipurile de hemoglobină, cea fetală prezintă cea mai mare afinitate pentru oxigen, explicabilă prin necesitatea oxigenării țesuturilor embrionului.

Hemoglobina poate fixa și bioxidul de carbon, care se leagă de una din grupările aminice libere ale globinei, dînd un carboamino derivat, combinație care poartă denumirea de carbhemoglobină, cu importanță în transportul bioxidului de carbon de la țesut la plămîn. Puterea de fixare a sîngelui redus pentru bioxidul de carbon este mai mare decît a sîngelui oxigenat, pentru că hemoglobina redusă se poate combina direct cu mai mult CO_2 pentru a forma carbhemoglobina decît hemoglobina oxigenată, datorită faptului că prima este un acid mai slab.

Prin legarea coordinativă a oxidului de carbon de fierul hemului se obține carboxihemoglobina. Reacția este reversibilă, dar afinitatea hemoglobinei pentru oxidul de carbon este de 210 ori mai mare decît pentru oxigen. Prezența oxidului de carbon în atmosferă, duce la afecțiunea denumită oxicarbonism,ca urmare a legării oxidului de carbon de hemoglobină. Cînd cantitatea de carboxihemoglobină formată, depășește 50 % din totalul de hemoglobină, intoxicația poate duce la comă.

Hemoglobina, sub acțiunea oxidanților, se transformă în methemoglobină, datorită fierului bivalent care trece în fier trivalent. Prin această modificare de valență, se pierde proprietatea de a fixa în mod reversibil oxigenul, deci este un produs fără funcție respiratorie. Substanțele implicate în formarea acestui produs pot fi: ozonul, fericianura, azotații, nitrobenzenul, etc.

Methemoglobina nu reacționează nici cu oxigenul atmosferic nici cu oxidul de carbon. In schimb poate reacționa cu diferite substanțe, ca fluorurile, formînd fluorhemoglobina, cianurile cu care formează cianhemoglobina.

In organism, are loc formarea în permanență a methemoglobinei

dar datorită unui mecanism enzimatic, methemoglobina este redusă în hemoglobină astfel că echilibrul este în favoarea formării hemoglobinei. Această transformare fiziologică a methemoglobinei în hemoglobină se realizează datorită unui sistem enzimatic complex în care un rol major, ca agent reducător îl deţine $NADH_2$, o flavoproteină de tipul diaforazei (diaforaza I) şi o reductază (methemoglobinreductaza). $NADH_2$-ul este format în eritrocite în timpul glicolizei. O parte din hidrogen este transferat diaforazei I şi apoi sub acţiunea catalitică a methemoglobinreductazei este trasferat pe methemoglobină care prin reducere trece în hemoglobină.

Patologic, putem avea o methemoglobinemie toxică şi una congenitală, datorită fie unui defect enzimatic fie datorită unui defect de structură a globinei. In methemoglobinemia congenitală prin defect enzimatic, mecanismul de formare a methemoglobinei este normal, dar acesta nu se transformă în hemoglobină datorită lipsei sistemului enzimatic. Totuşi o cantitate de 50 % din methemoglobină este transformată în hemoglobină datorită glutationului redus şi acidului ascorbic. Administrarea de albastru de metilen duce la reducerea methemoglobinei în hemoglobină, dar aceasta se face printr-o cale ocolită de reducere a $NADPH_2$ care nu poate reduce methemoglobina decît prin intermediul unui transportor artificial, care este albastrul de metilen.

In methemoglobinemia ereditară, datorită unei anomalii moleculare, asistăm la prezenţa în structura hemoglobinei a unei globine patologice, ca o consecinţă a unei alterări a secvenţei aminoacizilor, deci un substrat anormal pentru sistemele enzimatice fiziologice ale eritrocitului răspunzător de reducerea Fe^{3+} în Fe^{2+}. Tratamentul cu albastru de metilen sau cu acid ascorbic nu este eficace în această formă de methemoglobinemie.

Spectrele de absorbţie ale combinaţiilor hemoglobinei.

Oxihemoglobina, prezintă la examenul spectroscopic, două benzi de absorbţie caracteristice între D şi E. Prima este dreaptă şi netă, cea de a doua este mai largă şi estompată. Albastru-violet şi violetul din spectru sînt total absorbite.

Hemoglobina redusă, prezintă un spectru format din reunirea a două benzi de absorbţie într-o singură bandă - banda lui Stokes - uşor deplasată către regiunea oranj şi roşu a spectrului.

Carboxihemoglobina, prezintă un spectru de absorbţie foarte asemănător cu al oxihemoglobinei, diferenţa constînd în faptul că cele două benzi sînt uşor deplasate spre violet.

Methemoglobina, prezintă un spectru de absorbţie în soluţie acidă, formată din cele două benzi ale oxihemoglobinei cu o bandă în plus în roşu. In soluţie alcalină această bandă se apropie de banda galbenă.

Tulburări în sinteza hemului.

Cauzele care duc la tulburări în sinteza hemului, pot fi multiple. Dintre acestea cităm: tulburări ale sintezei de protoporfirină, care la rîndul ei poate fi de cauză alimentară sau enzimatică, tulburări legate de inhibarea înserării fierului pe nucleul de protoporfirină şi tulburări datorită scăderii cantităţii de fier, necesar pentru sinteză.

Porfirinopatiile, constituie acel tablou clinic şi biologic determinat de tulburările ce apar în metabolismul porfirinelor. Acestea pot fi simptomatice (coproporfirinurii simptomatice) care apar în hepatopatii virale sau obstructive, din cursul bolilor infecţioase, cum se întîmplă în poliomielită, în anemia pernicioasă, avitaminoză, alcoolism, stări febrile, intoxicaţii cu plumb, etc.

Normal, coproporfirina este cuprinsă între 150-200 gama în urina din 24 ore, uroporfirina în concentraţie de 20 gama în urina din 24 ore iar protoporfirina şi deuteroporfirina se găsesc sub formă de urme. In aceste cazuri, asistăm la o creştere a excreţiei urinare de porfirine eterosolubile. In schimb uroporfirina şi porfobilinogenul sînt absente. Tabloul clinic este predominat de boala primară.

Porfiriile sau boala porfirică, reprezintă acea stare patologică determinată de tulburări primitive ale lanţului metabolic al hemului. Ca urmare asistăm la o creştere a excreţiei de porfirină şi la apariţia de tipuri anormale de porfirină. După agentul responsabil de tulburarea metabolică putem avea:

- porfirii de natură eritropoetică (congenitală) care se în-

tîlneşte la sugar imediat după naştere sau la copilul mic. Această afecţiune se traduce printr-o excreţie crescută de uroporfirină I şi coproporfirină I. De asemeni se constată o concentraţie crescută de porfirină în normoblaşti, eritrocite periferice şi în măduvă. In schimb eliminarea de porfibilinogen este absentă.

- porfirii de natură hepatică, care poate fi acută intermitentă, caracterizată printr-o excreţie crescută de porfobilinogen, uroporfirină şi coproporfirină. De asemeni asistăm la o excreţie de acid delta aminolevulinic. In porfiria cutanată a adultului se constată o excreţie de uroporfirină sub forma unui compus cu zinc. Uneori se pot întîlni şi forme mixte.

<u>Catabolismul hemoglobinei</u>

(Bilirubinogeneza)

Bilirubinogeneza, cuprinde ansamblul fenomenelor biologice, care reglează catabolismul pigmentului hemoglobinei ce este eliminat sub formă de bilirubină legată. Diferitele confuzii şi controverse au putut fi înlăturate datorită folosirii izotopilor şi explorării principalelor stadii ale metabolismului hemoglobinei precum şi datorită folosirii studiilor enzimologice.

Bilirubinogeneza înbracă mai multe etape, dintre care trei sînt cele mai importante:etapa prehepatică, de transport şi de conjugare.

<u>Etapa prehepatică</u>, de degradare a hemoglobinei, constă în captarea şi distrugerea hematiilor bătrîne sau anormale prin elementele sistemului reticulo endotelial. Acest proces duce în cele din urmă la formarea bilirubinei libere denumită indirectă sau neconjugată. Această proprietate de transformare a hemoglobinei în bilirubină se înscrie ca un proces fiziologic normal. Liza hematiilor se efectuează esenţial la nivelul splinei, ficatului şi măduvei spinării,

Din cele trei elemente constitutive ale hemoglobinei, fierul neeliminat de organism, în procesul catabolic al hemoglobinei se stochează sub formă de feritină, fiind utilizat la noi procese de biosinteză, globina se degradează iar grupul porfiric al hemoglobinei se transformă în bilirubină, compus tetrapirolic cu lanţ linear. Această conversiune a hemoglobinei în bilirubină este un fenomen rapid. Prin injectarea hemoglobinei marcate, la şobolan s-a constatat

că timpul de transformare a hemoglobinei în bilirubină este de trei ore.

Etapa prehepatică, cuprinde trei secvenţe de reacţii: desfacerea oxidativă a inelului porfirinic, pierderea fierului şi pierderea globinei şi reducerea biliverdinei formate.

Desfacerea oxidativă a inelului porfirinic, are loc la nivelul carbonului alfa metinic, care uneşte inelul pirolic A şi B. Gruparea metinică este oxidată enzimatic, fiind eliminată probabil sub formă de oxid de carbon. Cele patru inele pirolice sînt menţinute intacte şi păstrează încă fixat fierul şi globina. Compusul rezultat este choleglobina (verdhemoglobina sau pseudohemoglobina).

Pierderea fierului. Fierul legat labil trece în plasmă unde se fixează pe o proteină plasmatică formînd un complex fier-proteină. Compusul rezultat este biliverdinglobina care mai păstrează globina şi conţine două funcţii cetonice la carbonii care erau legaţi prin puntea metinică. In sfîrşit globina trece în circuitul catabolic al proteinelor, fragmentul tetrapirolic, biliverdina prin reducere enzimatică cu fixare de hidrogen la nivelul punţii gama metinice trece în bilirubină.

Etapa de transport, constă în fixarea bilirubinei pe fracţiunea albuminică pentru a fi vehiculată.

Etapa hepatică de conjugare, constă dintr-un proces ce se desfăşoară la nivelul ficatului şi are ca scop formarea unui compus rezultat din esterificarea bilirubinei cu ajutorul acidului glicuronic, esterificare ce are loc la nivelul funcţiilor carboxilice ale radicalului de acid propionic din poziţia 6,7 a bilirubinei. Prin acest mecanism se formează un diglucuronid de bilirubină.

Ficatul asigură purifocarea plasmatică a bilirubinei neconjugate în mod rapid. Se pare că fenomenele de membrană asigură o trecere în hepatocit a complexului albumină-bilirubină cu returnarea rapidă a albuminei în circulaţie.

Sursa de acid glicuronic este acidul uridin difosfoglicuronic provenit din metabolismul glucozei.

Etapa intestinală de degradare, cuprinde o suită de secvenţe care au ca scop să transforme bilirubina în urobilinogen şi sterco-

bilinogen urmată de oxidarea în urobilină şi stercobilină.

Reducerea în mezobilirubină, are loc prin fixare a 4 hidrogeni la nivelul radicalilor vinil din structura bilirubinei.

Reducerea în urobilinogen, se efectuiază prin hidrogenarea carbonilor metinici din poziţia beta şi delta.

Reducerea în stercobilinogen, se efectuiază prin fixarea de hidrogen la cele două duble legături ale ciclurilor pirolice terminale

Oxidarea în urobilină şi stercobilină, au ca scop transformarea ambelor bilinogene, incolore în compuşi coloraţi. Oxidarea are loc la nivelul punţii metenice şi a azotului pirolic din ciclul III rezultînd urobilina respectiv stercobilina.

Caracteristicile principale ale bilirubinogenezei şi degradării bilirubinei.

Bilirubinogeneza şi procesul de degradare a bilirubinei prezintă o serie de particularităţi:

1. Reacţia de transformare a hemoglobinei în bilirubină, primul, compus ciclic, cel de al doilea compus tetrapirolic linear, este ireversibil.

2. Fenomenul de conversiune a hemoglobinei în bilirubină este un fenomen rapid.

3. Porfirina liberă nu se poate transforma în bilirubină. Prezenţa fierului este absolut necesară iar deschiderea ciclului nu se poate produce decît doar dacă protoporfirina este complexată cu fier sub formă de hem (protoporfirină Fe^{++}) sau hematină (protoporfirină Fe^{+++}).

4. In vitro, deschiderea ciclului porfirinic poate fi efectuată şi la nivelul altor punţi metinice, realizîndu-se o degradare diferită ca în cazurile fiziologice, în care deschiderea ciclului nu se face decît în poziţia alfa.

5. Toate reacţiile sînt enzimatice. Astfel, alfa meteniloxigenaza, care catalizează deschiderea punţii meten a ciclului porfirinic are nevoie de prezenţa NADH-ului şi a ionilor feroşi; alfa metenilformilaza, catalizează transformarea pseudohemoglobinei în biliverdină. Biliverdinreductaza, catalizează transformarea biliverdinei în bilirubină în prezenţa de NADH.

6. Procesul glicuroconjugării, care permite în egală măsură eliminarea şi a altor substanţe organice (oestrogeni, corticoizi, tiroxine sau medicamente) este esenţial hepatic.

7. Bilirubina poate fi întîlnită şi sub forma unor derivaţi conjugaţi de bilirubină neglicuronică. S-a pus în evidenţă sulfoconjugări sub formă de mono şi disulfat de bilirubină. Acest proces se realizează la nivelul a două grupe hidroxilice a pigmentului. El nu constituie însă un mecanism eficace în cazul unei deficienţe a procesului glucuronoconjugării.

8. La nivelul ficatului pot avea loc transformări mai profunde a compuşilor tetrapirolici. Astfel, în unele tulburări hepatice, stări febrile, apar în urină substanţe cu numai două inele pirolice care prin reducere cu sulfit de sodiu în mediu alcalin, trece într-o substanţă de culoare roşie, cunoscută sub denumirea de pentdiopent.

9. Procentul seric fiziologic de bilirubină liberă, este de 0,1 - 0,5 mg / 100 ml. Insolubilă în plasmă, bilirubina liberă se fixează exclusiv pe albumină. Capacitatea maximă de fixare este de două molecule de bilirubină pentru o moleculă de albumină, un gram de albumină fixînd 16 mg bilirubină. Bilirubina nefixată este repede oxidată în produse care nu dau reacţie specifică pentru bilirubină şi care migrează cu alfa$_1$ şi alfa$_2$ globulină. Această capacitate de fixare a albuminei pentru bilirubină liberă este foarte puternică. Cu toate acestea ea poate fi perturbată de unele substanţe ca, salicilatul, sulfamide, acizi graşi şi acizi biliari, prin efectul competitiv al acestor substanţe cu bilirubina prin formarea unor complexe cu albumina. Legătura albumină-bilirubină constituie o legătură solidă şi protejează pigmentul de degradare oxidativă.

10. Pigmenţii existenţi în mod normal în organism, provin în proporţie de 70 % din hemul globulelor roşii înbătrînite, restul de 30 % provenind din transformarea imediată a porfirinelor apărute în măduva osoasă în timpul eritropoezei şi prin degradarea citocromilor. Deşi aceştia se găsesc într-o cantitate mult mai mică, au o viaţă mult mai scurtă, se metabolizează mai rapid, oferind astfel o cantitate proporţional mai mare de pigmenţi.

11. Prin noţiunea de urobilină se înţelege, amestecul de ster-

cobilină şi urobilină, precum şi cromogenii lor corespunzători - urobilinogen şi stercobilinogen - cu menţiunea că majoritatea este repre prezentată prin stercobilinogen- stercobilină (80-90 %) iar urobilinogenul-urobilina fiind în condiţii normale numai într-o proporţie de 10 -20 %, din totalul pigmenţilor excretaţi. In mod normal, aceste substanţe nu apar deloc în urină sau apar în cantităţi foarte mici.

12. Cunoaşterea pigmenţilor biliari, prezintă o importanţă deosebită pentru practică. Astfel, bilirubina conjugată hidrosolubilă traversează filtrul renal, dă reacţia directă cu acidul sulfanilic diazotat, fiind crescută în ictertul prin obstrucţie în special.

Bilirubina prehepatică, liberă, legată de albumine care apare în icterul hemolitic cînd la nivelul sistemului reticulo-endotelial are loc o distrugere masivă a hematiilor nu traversează filtrul renal şi nu dă reacţia diazo decît după tratare cu un accelerator - cofeină sau alcool -

13. Din punct de vedere clinic şi biochimic, este interesant cazul icterului care apare la prematuri, la care din cauza desvoltării insuficiente a ficatului lipseşte UDPG-transferaza şi deci ficatul este lipsit de posibilitatea conjugării bilirubinei. Este deci o consecinţă a unei insuficienţe enzimatice care se ameliorează prin creşterea copilului paralel cu desvoltarea normală a ficatului.

14. Cele trei forme de eliminare ai catabolismului hemoglobinei - bilirubina, urobilinogenul şi urobilina - prezintă proprietăţi chimice diferite prin reacţii de culoare specifice. Pentru bilirubină avem reacţia Zins, pentru urobilinogen, reacţia Ehrlich iar pentru urobilină, reacţia Gmelin.

15. Bilirubina liberă, neconjugată sau prehepatică este o bilirubină liposolubilă ceea ce permite o extragere cu solvenţi organici a acesteia spre deosebire de bilirubina conjugată care este solubilă în apă.

16. Numai printr-un examen complet, care constă din analiza cantitativă a celor două forme de bilirubină din sînge şi prin analiza calitativă a urinei şi materiilor fecale se poate face o interpretare corectă a stadiului clinic al bolii şi evoluţiei ei.

Proteinele plasmatice.

Proteinele plasmatice sau circulante, reprezintă cel mai important constituent al plasmei. Clasificarea proteinelor în trei grupe este clasică, cercetările moderne conturînd doar în sînul grupelor, fracţiuni şi subfracţiuni.

Cantitativ, pentru un total de proteine plasmatice de 75 g ‰ se admite că fibrinogenul se găseşte în concentraţie de 3 g ‰, globulinele 30 g ‰, iar albuminele 45 g ‰.

Fibrinogenul, este proteina care în funcţie de prezenţa sau absenţa ei din sînge, conferă acesteia calitatea de plasmă sau ser. In cadul proteinelor plasmatice, fibrinogenul ocupă o poziţie unică în sensul că se transformă sub acţiunea trombinei în fibrină insolubilă, proces care stă la baza coagulării sîngelui.

Albuminele, reprezintă fracţiunea cea mai mare a proteinelor plasmatice sau serice. Sînt cele mai omogene, jucînd rol în schimburile de apă dintre sînge şi ţesuturi, datorită presiunii coloidosmotice pe care o desvoltă.

Globulinele, reprezintă fracţiunea cea mai heterogenă a proteinelor plasmatice. In grupul lor se disting mai multe subfracţiuni individualizate după viteza lor de migrare în cîmpul electroforetic: alfa, beta şi gama globulinele.

Albuminele sînt sintetizate în ficat pe seama proteinelor alimentare, ca şi fibrinogenul a cărei viteză de regenerare este superioară albuminelor. Globulinele au o origine extrahepatică şi anume în sistemul reticulo-histiocitar. Viteza lor de regenerare este de 10-14 zile.

Proteinele plasmatice deţin numeroase funcţii dintre care cele mai importante sînt:

- funcţie nutritivă, serumalbuminele reflectînd schimburile nutriţiei proteice ale întregului organism.
- funcţie plastică, , în sensul că ele servesc şi la sinteza proteinelor celulare, caracteristică fiecărui ţesut în parte.
- funcţie de rezervă de materii proteice, de care organismul dispune la nevoie
- menţine volumul sîngelui, datorită albuminelor plasmatice

care asigură menţinerea în circulaţie a unei mari cantităţi de apă, reglînd raportul globuline plasmă.

- menţine tensiunea arterială, prin fracţiunea albuminică, care reţine apa şi datorită hipertensinogenului, precursor al hipertensinei.

- asigură mobilitatea eritrocitelor, ştiind că eritrocitele se mişcă mult mai greu şi au un coeficient de frecare de pereţii vaselor mult mai mare, dacă în mediul respectiv lipsesc proteinele.

- vehicol pentru diferite substanţe din sînge.Astfel, albuminele fixează şi transportă ioni de calciu şi clor. De fracţiunea globulinică alfa şi beta se leagă o serie de biocatalizatori ai serului ca: fosfataza alcalină, colinesteraza, hormonul tireotrop, hipofizar, carotenoizii, etc.

- rol în coagularea sîngelui, datorită faptului că pune la dispoziţie factôri antihemofilici (protrombină, accelerină, proconvertină etc)

- rol în menţinerea echilibrului acido-bazic al sîngelui, ca urmare a faptului că formează un adevărat sistem tampon, contribuind la stabilitatea pH-ului său.

- rol imunologic, asigurînd 90 % din imunitatea umorală; subfracţiunea gama globulinică este constituită aproape exclusiv din anticorpi.

Euproteinemia, reprezintă echilibrul dinamic normal al proteinelor sanguine, iar prin disproteinemie se înţelege o modificare calitativă şi cantitativă a proteinelor sanguine, secundară unui mecanism fiziopatologic, declanşat de o anumită afecţiune. Ea este expresia incapacităţii organismului de a menţine constantă şi în limite normale, fracţiunile proteinelor sale.

In cursul disproteinemiilor s-au pus în evidenţă proteine anormale, numite paraproteine. Prin paraproteinemie se înţelege momentul apariţiei acestora. Cele două noţiuni trebuiesc subordonate una alteia, întrucît nu există paraproteinemie fără disproteinemie şi că fiecare disproteinemie este însoţită şi de apariţia paraproteinelor.

Metabolismul nucleoproteinelor.

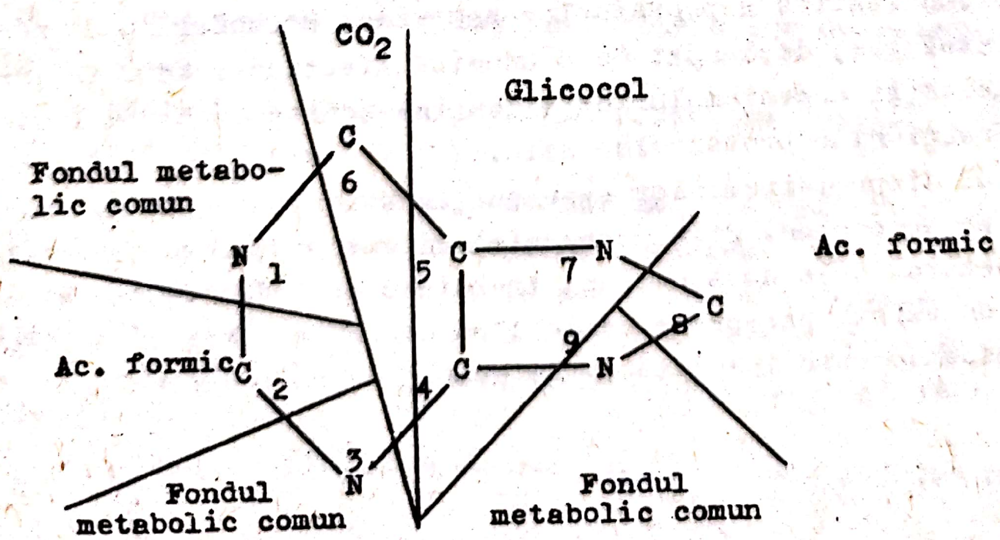
Nucleoproteinele, se găsesc fără excepţie, în toate organele şi ţesuturile organismelor vii, sinteza lor endogenă, fiind un proces biochimic pe care organismele animalelor superioare îl poate realiza. Nucleoproteinele alimentare, degradate la nivelul tractusului digestiv, în componentele lor constitutive, nu pot fi folosite în acest proces. Studiul mecanismelor de sinteză şi degradare, a bazelor purinice şi pirimidinice a fost posibil în urma folosirii elementelor marcate.

Sinteza bazelor purinice.

Cercetările întreprinse cu ^{14}C şi ^{15}N au demonstrat că sursa principală de azot, pentru procesul de biosinteză al bazelor purinice îl reprezintă glicocolul, acidul formic şi CO_2.

Glicocolul furnizează atomii de carbon din poziţiile 4 şi 5 ai nucleului purinic, ca şi atomul de azot din poziţia 7. Pentru formarea atomilor de carbon din poziţiile 2 şi 8 donatorul este acidul formic sau acidul acetic şi în sfîrşit pentru formarea atomului de carbon din poziţia 6 donatorul este CO_2.

Pentru restul atomilor de azot din poziţia 1,3,9 din scheletul purinei, cît şi pentru formarea grupării aminice ale adeninei organismul foloseşte o serie de compuşi azotaţi din fondul metabolic comun.



Degradarea bazelor purinice.

După produsul final al metabolismului bazelor purinice, animalele se pot împărţi în două categării: animale uricotelice, la care ultimul produs este acidul uric şi animale alantoinotelice, la care acidul uric este metabolizat mai departe pînă la alantoină.

La om, deşi produsul final al catabolismului bazelor purinice este acidul uric, totuşi el face parte din categoria ureotelicelor, deoarece produsul final cel mai important al metabolismului azotat este ureea.

Catabolismul bazelor purinice, se face prin intervenţia unui sistem enzimatic specific: nucleotid dezaminazelor şi xantinoxidazelor. Secvenţa de reacţii este următoarea:

Dezaminarea. Acest procès se adresează celor două baze purinice şi are loc printr-un mecanism hidrolitic. Ca urmare adenina se transformă în hipoxantină iar guanina în xantină.

Oxidarea. O dehidrogenază specifică transformă hipoxantina şi xantina în acid uric. Această enzimă, denumită xantinoxidază sau xantindehidrogenază, sau enzima lui Schardinger, este prezentă în cantităţi mari în ficat, rinichi, etc. Xantinoxidaza este o flavoproteină activată de ionii de molibden.

La om şi la o parte din reptile, acidul uric se elimină prin rinichi. La mamifere, acidul uric suferă un mare proces de oxidare, datorită uricazei, care duce la formarea de alantoină. Această reacţie comportă deschiderea ciclului pirimidinic şi conservarea nucleului imidazolic al acidului uric.

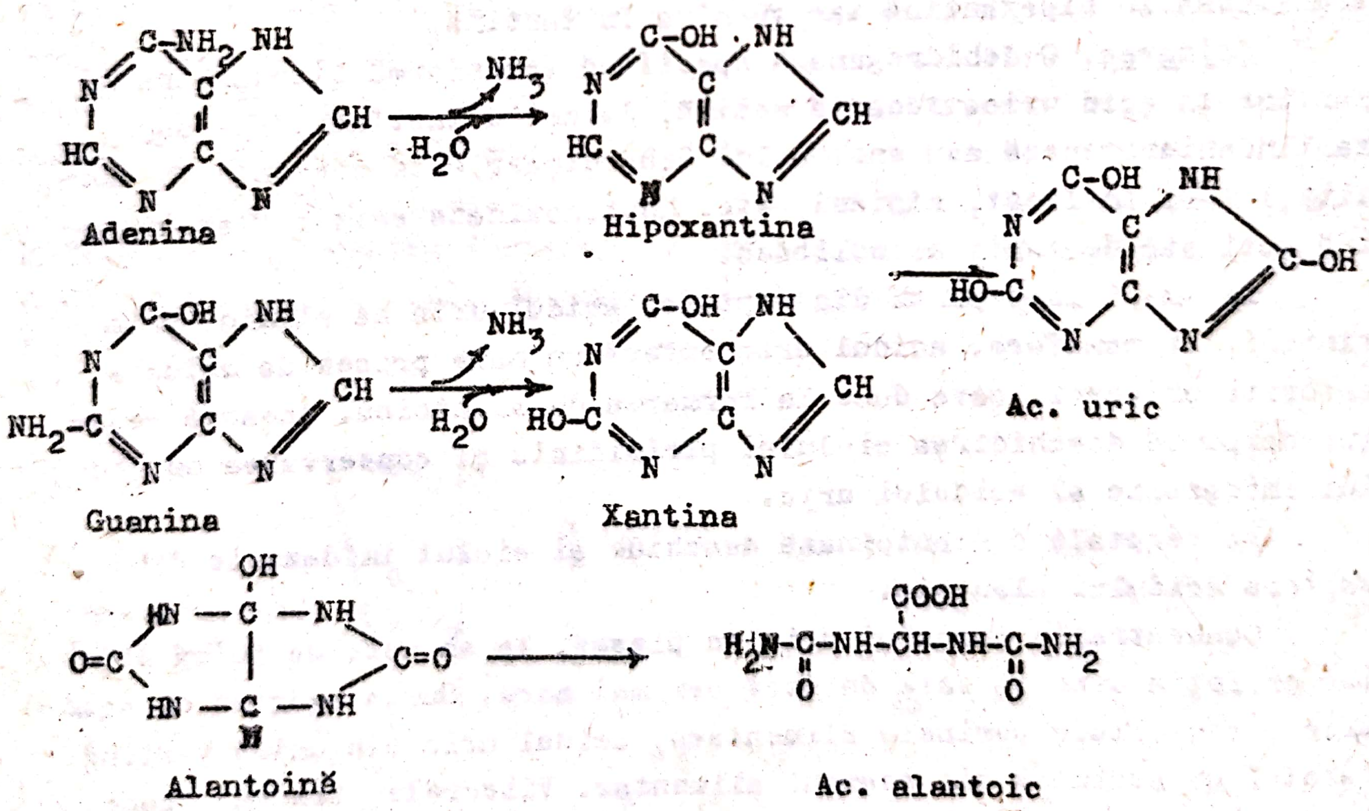
La vegetale o alantoinază deschide şi ciclul imidazolic dînd naştere acidului alantoic.

Concentraţia acidului uric în plasmă, la om este de 50 mg ‰, iar excreţia urinară este de zece ori mai mare. Sursa exogenă de acid uric o constituie purinele alimentare, acidul uric din urină variind paralel cu purinele din regimul alimentar. Viscerele, timusul, conţin cantităţi mari de acid uric în contrast cu laptele, oule, cerealele care practic sînt lipsite de acid uric. Cafeaua, ceaiul, şocolata, sînt bogate în metil purine, dar acestea nu sînt transforma-

te în acid uric în organism.

Producţia endogenă de acid uric este destul de variabilă de la un subiect la altul, dar în general este constantă la celaşi subiect. Se pare că există o relaţie strînsă între masa musculară a unui subiect şi cantitatea de acid uric eliminată.

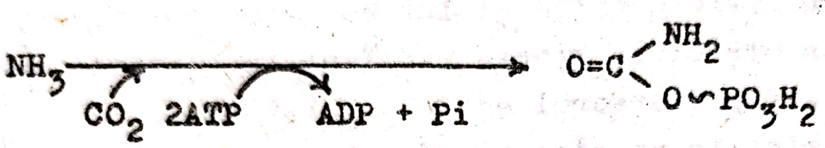
Variaţia uricemiei şi a uricuriei sînt importante în cursul unei stări patologice cunoscută sub denumirea de gută. Aceasta este caracterizată prin edeme ale cartilagiilor (tophus) care prezintă din timp în timp o accentuare a durerilor (crize dureroase). Tophusul prezintă în zona centrală, uraţi monosodici. Ac uric din sînge prezintă valori crescute în guta cronică, dar poate lipsi în cursul acceselor sau în perioada dintre accese, de aceea analiza trebuie repetată.



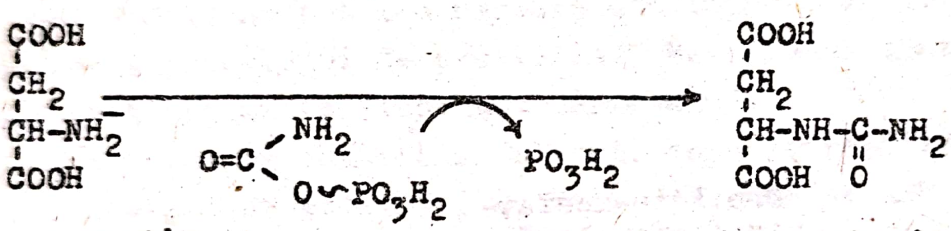
Sinteza bazelor pirimidinice.

Biosinteza bazelor pirimidinice are ca punct de plecare, NH_3, CO_2 şi acidul aspartic, deoarece trei atomi de carbon din nucleul de pirimidină provin de la acidul aspartic iar un atom de carbon de la CO_2. Secvenţa de reacţii este următoarea:

Formarea carbamilfosfatului.



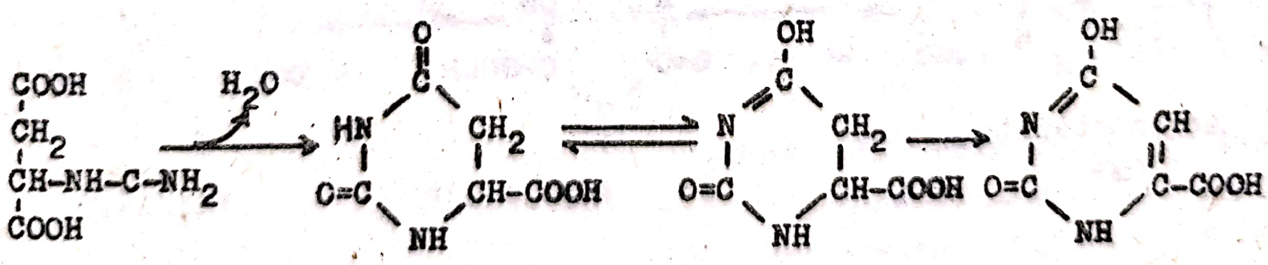
Condensarea carbamilfosfatului cu acidul aspartic în prezenţa aspartat-carbamil-transferază cu formarea de acid carbamil aspartic.



Ac. aspartic — Ac. carbamil aspartic

Ciclizarea acidului carbamil aspartic sub acţiunea dihidroorotazei cu formare de acid dihidroorotic.

Oxidarea acidului orotic are loc în prezenţa dihidroorotatdehidrogenaza. Acidul orotic format poate fi folosit în organism pentru sinteza citozinei şi a uracilului. Se pare că forma fosforilată este mai bine utilizată.



Ac. aspartic. — Ac. dihidroorotic. — Ac. orotic.

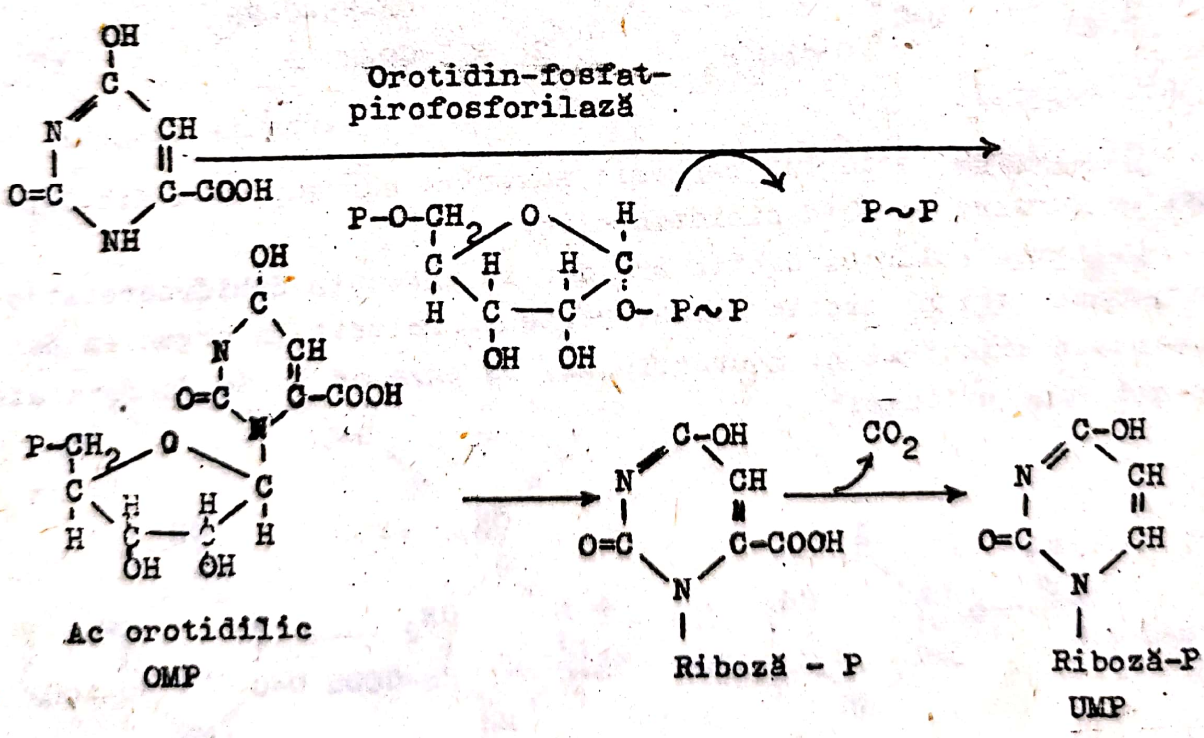
Biosinteza orotidinmonofosfatului (OMP) din acid orotic şi fosforibozilpirofosfat (PRPP) se desfăşoară sub acţiunea orotidinfosfatpirofosforilază.

Ultimele etape au loc printr-un mecanism de decarboxilare cu formare de UMP şi formarea de UTP în prezenţa de ATP.

Formarea celorlalţi nucleotizi pirimidinici (citidinnucleotizii şi timidinnucleotizii) se realizează prin inetrmediul UTP-ului.

Pentru formarea citidintrifosfatului este necesar fixarea unei grupări amino la C_6 a UTP-ului, proces realizat în prezenta unei kinaze. CTP-ul reprezintă precursorul acidului citidilic.

Sinteza ac. timidilic se efectuiază prin inetracţiunea dintre acidul dezoxiuridilic şi formiatul activ, care introduce gruparea metil la C_5.



Catabolismul bazelor pirimidinice.

Catabolismul bazelor pirimidinice se face prin intermediul unor enzime specifice, produşii rezultaţi arătînd legătura care există între aceste substanţe. Iniţial are loc eliberarea bazelor pirimidinice din pirimidinnucleotidfosfaţi după care printr-o etapă de dehidrogenare se formează dihidroderivaţii respectivi, proces ce se continuă cu desfacerea ciclului pirimidinic. Printr-o succesiune de etape se ajunge la produşii finali care sînt: acetil-CoA şi propionil-CoA, compuşi ce pot fi metabolizaţi în continuare prin căile cunoscute.

Biosinteza proteinelor

Proteinele nu pot lua naştere din aminoacizi liberi, printr-o inversiune a procesului de proteoliză. Mecanismul sintezei proteinelor comportă mai multe etape mai importante:

-activarea aminoacizilor liberi, care se realizează cu ajutorul unei energii de activare, dată de molecula de ATP, care cu gruparea carboxilică a aminoacidului formează o anhidridă, adică anhidrida adenilică a aminoacidului, care reprezintă forma activă a aminoacidului. Această reacţie are loc sub acţiunea unei enzime speciale de pH= 5. Enzimele care catalizează activitatea fiecărui amin noacid sînt strict specifice. In acelaşi timp are loc eliminarea de P-P.

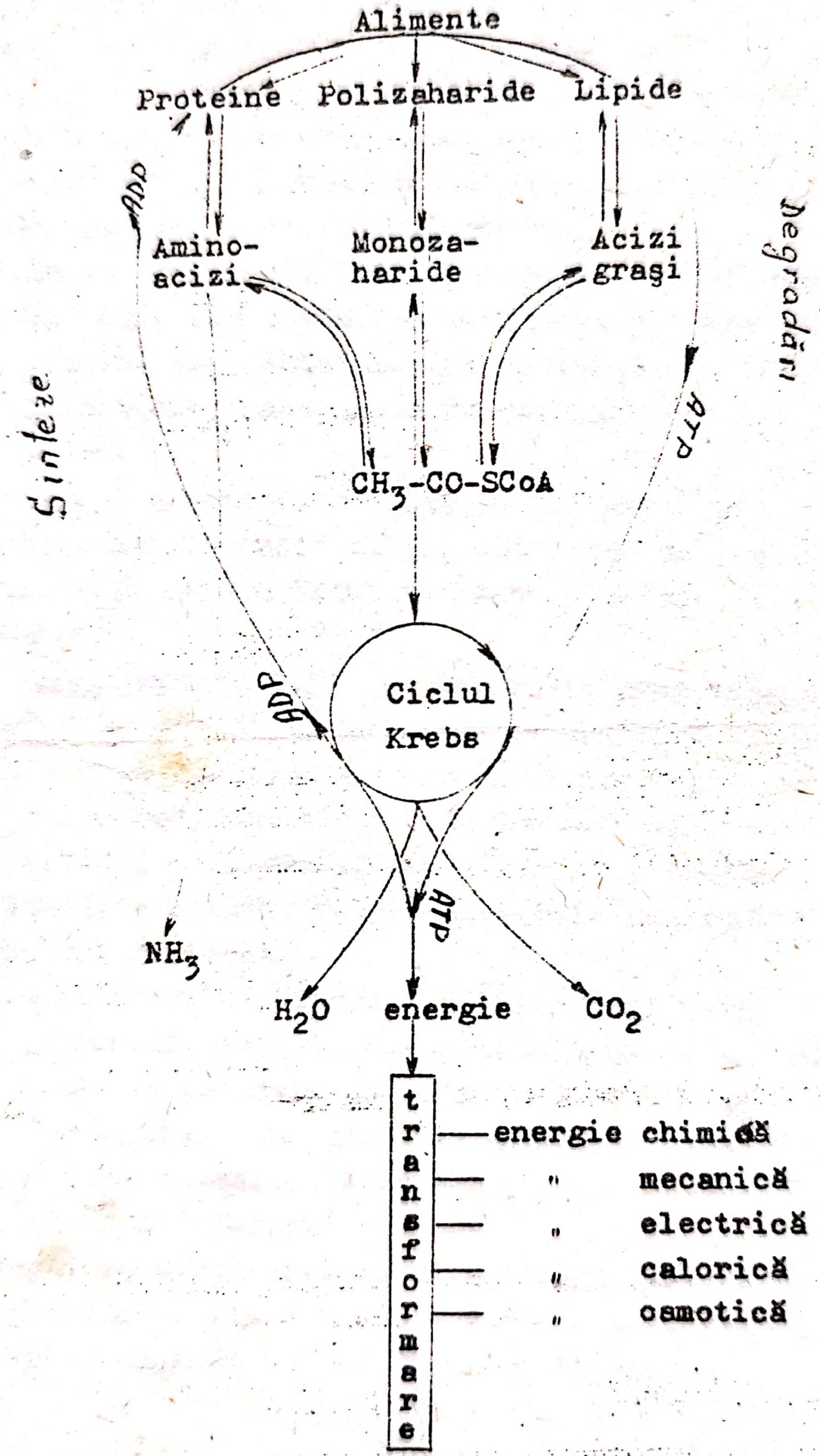
- transaminoacilarea, care constă în intervenţia unei fracţiuni solubile de ARN din citoplasmă şi care îndeplineşte funcţia de transport a aminoacidului activat. Adiţia aminoacidului pe ARN se face la hidroxilul ribozei de la atomul de carbon 2 sau 3, apărînd astfel, un ester al ribozei.

- formarea unui component complex între aminoacizii activaţi şi ribozomi. Aceştia sînt particole mici submicroscopice şi sînt formate din circa 65 % ARN matriceal sau mesager. Procesul de transfer al aminoacidului activat şi transportat de ARN se face prin legarea specifică a aminoacilul -t ARN de complexul M ARN- ribozomi. Legarea unui al doilea aminoacil -t ARN dă posibilitatea ca grupa

rea CO a primului să reacţioneze cu gruparea NH_2 a celui de al doilea şi să formeze, sub influenţa a două enzime care utilizează energia CTP-ului, legătura peptidică.

Peptida formată rămîne legată de tARN al ultimului aminoacid şi prin aceasta de complexul mARN - ribozomi. Procesul continuînd, proteina creşte de la capătul $-NH_2$ spre cel -COOH terminal. La terminarea sintezei, proteina se desface de ultimul tARN. In molecula polipeptidului aminoacilului este aranjat într-o anumită ordine bine stabilită fiecărei proteine de către ARN-ul de transfer.

Planşa nr 1



Formarea şi rolul ATP

METABOLISMUL FOSFORULUI SI CALCIULUI.

Calciul, reprezintă cationul, care se află în cantitatea cea mai mare în organismul uman, reprezentînd aproximativ 1,6 % din greutatea corporală, adică 1100 g calciu pentru un adult de 70 Kg. Repartiţia lui în ţesuturi şi umori, este de 99 % în ţesutul osos care constituie o rezervă fosfocalcică importantă, iar restul în ţesuturile moi şi în lichidul extracelular. Plasma sanguină conţine 300 mg, iar lichidul interstiţial 700 mg.

Concentraţia calciului în plasmă, constituie calcemia şi este de 90-110 mg % sau 5 mEq, hematiile avînd concentraţie foarte scăzută de calciu, care este asociat la structura lipoproteică a membranei eritrocitare, unde joacă un rol important în fenomenele de permeabilitate.

Calciu plasmatic,se găseşte sub trei forme în echilibru: calciu ionic, calciu nedifuzibil, sub formă de combinaţii cu proteinele plasmatice şi calciu difuzibil dar neionizat, sub formă de săruri complexe.

Calciu nedifuzibil îşi datoreşte proprietatea, faptului că este legat de proteine, molecula de proteină fiind de o mărime care nu traversează membrana capilară. Concentraţia lui este cea mai ridicată în plasmă, dat fiindcă şi concentraţia în proteine este mare.

Lichidul cefalorahidian, sărac în proteine, are şi o concentraţie scăzută de calciu. Calciu plasmatic nedifuzibil,reprezintă 45-50 % din calciu total.

Capacitatea de fixare a calciului de către fracţiunile proteice este diferită. Astfel, albuminele fixează de două ori mai mult calciu decît globulinele şi de patru ori mai mult decît gama globulinele. Variaţiile concentraţiei proteinelor plasmatice şi mai ales a fracţiunilor proteice, atrage după sine o modificare în concentraţia calciului nedifuzibil.

Legătura dintre calciu şi proteină, depinde de gradul de ionizare a proteinei, fiind influenţată de modificările de pH: la un pH izoelectric, capacitatea de fixare este cea mai mică, crescînd pînă la pH-ul de 8.

Deoarece 1 g de proteină leagă 0,55-0,85 mg calciu, cantitatea de calciu nedifuzibil se poate calcula astfel:

Ca (în mg %o) = (0,55-0,85) x nr g proteine serice %o ml.

Calciu difuzibil este în mare parte format din calciu ionic, fracţiunea neionizabilă fiind reprezentată prin complexe solubile nedisociate (citrat de calciu, fosfat de calciu, carbonat de calciu şi sulfat de calciu).

Calciu difuzibil, plasmatic este în echilibru cu calciu din lichidul interstiţial, care la rîndul lui este în echilibru cu calciu din ţesutul osos. Echilibru calciului dintre ţesutul osos şi spaţiu extracelular, constituie homeostazia calcică. Nefiind legat de proteine, este larg răspîndit în spaţiu interstiţial. Lichidul cefalorahidian, conţine calciu în concentraţie de 0,05 g %o sau 2,5 mEq/l iar saliva 0,04-0,08 g %o sau 2-4 mEq/l.

Absorbţia intestinală a calciului. Cantitatea de calciu de care beneficiază organismul prin aport alimentar normal este de 10 mg pe Kg greutate corporală şi pe zi. Raţia zilnică trebuie să fie de două ori mai mare în perioada de maternitate şi de trei ori mai mare în timpul lactaţiei.

Absorbţia calciului este maximă la nivelul duodenului şi se realizează printr-un proces activ, datorită prezenţei în mucoasa intestinală a unei proteine transportoare de calciu, care la acest nivel se găseşte în cantitatea cea mai mare. La nivelul celorlalte segmente ale intestinului procesul de absorbţie este pasiv, realizîndu-se printr-o simplă difuziune.

Pentru ca procesul de absorbţie să poată avea loc este necesar disocierea sărurilor de calciu şi solubilizarea lor, care se realizează în cavitatea gastrică, datorită prezenţei de acid clorhidric. Procesul de absorbţie este influenţat de compoziţia regimului alimentar, vîrstă, vitamina D, secreţia biliară, factori hormonali, etc.

Compoziţia regimului alimentar. Glucidele, în special lactoza şi unii acizi aminaţi ca arginina şi lizina din alimentaţie, favorizează absorbţia calciului prin creşterea acidităţii sucului gastric, spre deosebire de alimentele bogate în proteine care scad absorbţia

de calciu, prin modificarea pH-ului spre alcalin.

Vîrsta. In primii ani de viață absorbția calciului este de 65% scăzînd o dată cu vîrsta, ca urmare a saturării organismului în calciu.

Vitamina D. Acțiunea primară a vitaminei D, este localizată la nivelul mucoasei intestinale. Sub acțiunea formei active a vitaminei D_3 în special 1,25-dihidroxicolicalciferolul, rezorbția este maximă. Vitamina D din alimente, ca şi cea administrată oral sau în injecții, influențează procesul de absorbție. Vitamina D influențează transportul activ al calciului prin mucoasa intestinală către lumenul intestinal.

Secreția biliară, influențează în mod indirect, în sensul că este indispensabilă absorbției vitaminei D, fiind liposolubilă. Efectul direct este datorat, fracțiunii conjugate a taurinei, care creşte solubilitatea fosfatului de calciu. Ambele acțiuni sînt legate de proprietatea tensioactivă a sărurilor de calciu.

Factorul hormonal care influențează absorbția de calciu este reprezentat prin parathormon.

Excreția calciului din organism se face prin laptele matern, materii fecale şi urină. Calciu din materii fecale rezultă din calciu alimentar neabsorbit şi din calciu endogen, secretat de mucoasa gastrică şi care nu a fost reabsorbit de mucoasa intestinală. Calciu din urină, se găseşte într-o concentrație de 150 mg în urina din 24 ore. El corespunde celor trei forme: nedializabil, calciu ionic şi neionic. Excreția de calciu prin urină este influențată de vitamina D, care măreşte filtrarea glomerurală, probabil datorită creşterii calcemiei prin stimularea absorbției intestinale, a parathormonului care accentuiază reabsorbția tubulară de calciu şi a hormonului tiroidian prin stimularea excreției de calciu.

Bilanțul calcic, reprezintă diferența dintre cantitatea de calciu ingerată şi cea excretată prin urină şi materii fecale. Acest bilanț calcic este pozitiv în perioada de creştere sau de sarcină. Un bilanț calcic negativ întîlnim în rahitism, osteomalacie, hiperparatiroidism, hipertiroidism şi în timpul lactației.

<u>Rolul dinamic al calciului</u>. Ionii de calciu deţin multiple roluri. Astfel, ionii de calciu influenţează gradul de excitabilitate a nervilor. O scădere a concentraţiei ionilor de calciu, provoacă o hiperexcitabilitate a nervului motor, iar un exces o diminuă. Contracţia şi relaxarea musculară sînt influenţate de prezenţa ionilor de calciu, care măresc amplitudinea contracţiei direct proporţional cu concentraţia ionilor. Ionii de calciu intervin în coagularea sîngelui, ca efectori în activitatea enzimatică şi în permeabilitatea membranei, crescînd permeabilitatea, precum şi în metabolismul mitocondrial.

<u>Fosforul</u>, se găseşte în organism într-o proporţie de 1 % din greutatea corporală, adică 650 g fosfor pentru un adult de 70 Kg. Ţesutul osos cuprinde 500 g fosfor iar ţesuturile moi 150 g. Fosforul din plasmă se găseşte într-o concentraţie de 30-38 mg %o sau 2 mEq/l la adult, iar la copil, fosforemia este mult mai crescută, ajungînd să fie de 50-70 mg % şi scăzînd pe măsura înaintării în vîrstă. In plasmă, fosforul se găseşte sub formă de fosfaţi monobazici şi bibazici, care se găsesc complet ionizaţi, fosfor legat de lipide şi sub formă de esteri glucidici. In celule, fosforul este înglobat în diverse molecule: ATP, creatin-fosfat, acizi nucleici, esteri glucidici, concentraţia lor fiind de cinci ori mai mare ca în ser. In ţesutul osos se găseşte în cantitatea cea mai mare, combinat cu calciu sub formă de hidroxiapatită şi fosfat tricalcic.

<u>Absorbţia intestinală a fosforului</u>.Aportul alimentar în fosfor este destul de mare, datorită faptului că el se găseşte în majoritatea alimentelor, mai ales în cele de origine animală. Există o strînsă relaţie între raportul dintre calciu şi fosfor pentru a fi absorbit de mucoasa intestinală, raport care este optim la valoarea de 0,7 pentru adult.

Fosforul este absorbit sub formă de săruri solubile ionizabile. Alcalinitatea, excesul de calciu sau de alte metale, înpiedică absorbţia de fosfor prin efectul insolubilizării. In astfel de situaţii este eliminat prin materii fecale. Fosforul din alimente, sub formă de combinaţii organice şi sub acţiunea enzimelor specifice in-

testinale, hidrolizează nucleotidele, lecitinele şi esterii fosforici ai glucidelor punînd în libertate acidul fosforic. Absorbţia fosforului are loc în prima porţiune a duodenului.

Factorii care influenţează absorbţia fosforului sînt legaţi de raportul Ca/P din alimente şi de vîrstă. Eliminarea se face prin materii fecale şi urină. Materiile fecale cuprind 2/3 din fosforul ingerat şi neabsorbit şi fosforul excretat la nivelul duodenului.

Excreţia de fosfor prin urină se face sub formă de săruri amoniacale, calcice şi magneziene, o parte sub formă de săruri organice iar o parte sub formă de fosfaţi acizi.

Vitamina D în doze terapeutice creşte reabsorbţia tubulară a fosforului iar în doze mari accelerează eliminarea de fosfor atît prin efect direct cît şi indirect. Parathormonul inhibă reabsorbţia tubulară de fosfat şi creşterea secreţiei de fosfat la nivelul tubului contort distal. Hormonul tiroidian influenţează eliminările de fosfat care evoluiază paralel cu eliminările de calciu.

<u>Procesul de mineralizare</u>, se adresează matricei organice a osului şi dintelui, fiind un proces complex, care se desfăşoară sub influenţa unui număr mare de factori. Deşi sînt numeroase teoriile care caută să explice procesul mineralizării, totuşi în acest proces primul stadiu îl reprezintă formarea matricei organice din fibre de colagen şi a unei substanţe de legătură, o mucoproteină care conţine acid condroitinsulfuric, urmată de depozitarea substanţei minerale pe matricea organică.

In privinţa procesului de mineralizare au fost emise numeroase teorii, toate dovedite experimental şi care stau la baza depunerii sărurilor de calciu pe matricea organică.

O primă teorie, consideră că în structura matricei organice ar intra o componentă proteică cu afinitate crescută pentru legarea iniţială a ionului de calciu, urmată de combinarea lui cu ionul de fosfat, pentru formarea fosfatului tricalcic.

Teoria secretorie, consideră că procesul mineralizării este datorit unei secreţii active a celulelor specializate, prezente la nivelul ţesutului osos şi a dintelui, respectiv a osteoblaştilor şi

odontoblaştilor, care asigură depunerea de săruri de calciu şi fosfor aduse de sînge.

O teorie fizico-chimică, încearcă să explice depunerea de săruri de calciu datorită scăderii concentraţiei proteinelor sau a tensiunii bioxidului de carbon. S-a constatat că depunerea de calciu şi fosfor se datoreşte produsului dintre concentraţia ionilor de calciu şi fosfor din mediu şi nu de cantitatea totală de fosfor şi calciu existente. La o anumită valoare a acestui produs al ionilor, soluţia este saturată, primind denumirea de produs de solubilitate. Prezenţa proteinelor, care leagă ionii de calciu şi a bioxidului de carbon în mediile lichide, măresc capacitatea de solvire a sărurilor de calciu. La aceasta se mai adaugă şi faptul că, plasma este suprasaturată în săruri de calciu, datorită vitezei extrem de mici în care se stabileşte echilibrul final dintre faza solidă şi lichidă.

Sîngele aduce sărurile într-o concentraţie mare - datorită concentraţiei mari în proteine şi bioxid de carbon - la nivelul matricei organice a osului şi dintelui, sărec în proteine şi cu o tensiune scăzută în bioxid de carbon şi ca urmare precipită, asigurînd procesul de mineralizare.

Teoria fosfatazei alcaline, urmăreşte să explice procesul mineralizării pe baza unei activităţi enzimatice. Fosfataza alcalină, prezentă într-o concentraţie crescută în toate ţesuturile care sufăr procesul mineralizării, sînt secretate de osteoblaste şi odontoblaşti şi acţionează asupra esterilor fosforici din mediu vecin matricei organice, eliberează ionii de fosfat, crescînd concentraţia locală a acestora. Ca urmare produsul concentraţiei ionilor de calciu şi fosfor, depăşeşte produsul de solubilitate al fosfatului de calciu care se depune pe matricea organică.

Sursele principale de esteri fosforici o reprezintă glicoliza, destul de activă la acest nivel, prin intermediarii săi mai ales fosfo-enol-piruvatul la care se adaugă aportul de calciu şi fosfor adus de sînge.

Concepţia actuală a mineralizării are la bază teoria nucleaţiei, potrivit căreia ionii de calciu şi fosfor, într-o concentraţie

ridicată se depun pe matricea organică de o anumită structură, formînd nucleii de cristalizare.

Fibrele de colagen, în structura cărora se găsesc resturi de acizi aminaţi ca serina, treonina, hidroxiprolina, care prin funcţiile -OH şi $-NH_2$ pe care îi conţin, fixează radicalii fosfat ai moleculei de ATP, printr-un proces de transfosforilare.

Radicalul pirofosfat se combină cu ionii de calciu, formînd primul nucleu al procesului de cristalizare, în jurul căruia ionii de calciu şi fosfor se depun formînd cristalii de fosfat tricalcic pînă la mineralizarea totală.

In procesul mineralizării sînt implicaţi numeroşi factori care joacă roluri importante.

Factorul alimentar, printr-un aport echilibrat în calciu şi fosfor, lipide, vitamine (D şi C), sărac în acid fitic şi acid oxalic, contribuie în primul rînd la menţinerea în limite fiziologice a procesului de mineralizare.

Integritatea anatomo-funcţională a stomacului şi intestinului este necesară, deoarece procesul absorbţiei calciului şi fosforului are loc în prezenţa acidului clorhidric şi în prima porţiune a duodenului.

Factorul climatic intervine prin acţiunea razelor ultraviolete asupra ţesuturilor, asigurînd transformarea 7-dehidrocolesterolului în vitamină D_3 implicat în procesul de absorbţie şi mineralizare a matricei organice de către ionii de calciu şi fosfor.

Factorii endocrini. Insulina favorizează formarea esterilor fosforici ai glucozei. Parathormonul intervine în procesul de absorbţie a calciului. Tiroxina stimulează geneza matricei organice proteice, necesară depunerii de calciu şi fosfor. Androgenii, accelerează formarea cartilagiilor şi înpiedică activitatea hormonilor estrogeni de a provoca supraîncărcarea osului cu carbonaţi de calciu.

Rolul colagenului. Colagenul este un constituent al matricei organice a osului şi a dentinei, avînd proprietatea de a fixa ionii de calciu şi fosfor din soluţie. Aceasta s-ar datora grupărilor active ale colagenului, reprezentate de funcţiile hidroxilice şi amini-

ce ale unor acizi aminaţi.

Rolul mucopolizaharidelor. Dintre mucopolizaharide, condroitinsulfaţii au o afinitate crescută pentru ionii de calciu. Acidul condroitinsulfuric din moleculă, are proprietatea de a fixa calciul datorită resturilor de acid sulfuric din moleculă.

Factorul enzimatic. Dintre enzime, fosfataza este indispensabilă în eliberarea ionului fosfat din esterii fosforici, indiferent de originea lor. Activitatea acestei enzime este crescută în zonele de mineralizare activă. Este prezentă în osteoblaşti şi odontoblaşti la osul şi dintele în desvoltare, cu o activitate redusă la osul şi dintele format şi absentă în cartilajul în curs de formare.

Rolul acidului citric. Citratul formează un complex solubil şi neionizabil cu calciu, prin aceea că scoate ionul de calciu din soluţie transformîndu-l din calciu insolubil în calciu solubil. Modificările locale ale concentraţiei citratului în ţesutul supus mineralizării, afectează şi depozitarea ionilor de calciu.

Metabolismul fluorului.

Fluorul, reprezintă un element cu mare răspîndire în natură şi care alături de calciu şi fosfor intră în structura smalţului dentar jucînd un rol în prevenirea cariilor dentare.

Răspîndire în natură. Solul şi apa reprezintă, depozitul principal de fluor. Dintre compuşii minerali, majoritatea sînt solubili (florura de sodiu, silicofluorura de sodiu, acidul fluorhidric) alţii mai puţin solubili (fluorua de calciu) iar unii compuşi conţin fluor mascat, care nu sînt utilizaţi (fluoroboratul de potasiu, fluorofosfatul de potasiu). Plantele iau cu multă uşurinţă fluorul din sol, iar animalele îşi iau acest element din plante şi apa de băut.

Absorbţie, metabolism şi excreţie. Necesarul organismului în fluor este asigurat prin alimente şi apa de băut. Sărurile solubile de fluor, sînt absorbite imediat din tractusul gastrointestinal. Dacă alimentaţia aduce concomitent săruri solubile de calciu, fosfor sau magneziu, absorbţia fluorului este mult diminuată.

Fluorul absorbit, este transportat de către sînge, de unde el

se repartizează destul de repede în majoritatea ţesuturilor şi în special în rinichi şi ţesutul osos. Modificarea regimului alimentar în sensul creşterii conţinutului în fluor, nu modifică concentraţia acestuia în ţesuturile moi, datorită faptului că acestea nu au tendinţă la acumularea fluorului, în schimb concentraţia lui în oase şi dinţi creşte foarte mult. La nivelul dinţilor, concentraţia este mai mare în email decît în dentină şi creşte cu vîrsta, fiind de 2-3 ori mai mare între 10-60 ani.

Rinichiul, reprezintă calea de elecţie pentru eliminarea fluorului din organism, iar printr-un simplu proces de difuziune ajunge şi în salivă, realizînd o concentraţie asemănătoare cu a celui din plasmă. Prin transpiraţie şi materii fecale se elimină în cantităţi mici. De asemeni el traversează cu uşurinţă placenta, putînd fi transmis astfel de la mamă la făt. In absenţa oricărei surse suplimentare de fluor, eliminarea prin urină atinge o concentraţie egală cu cea din apa de băut.

Rolul biologic. Ionul de fluor micşorează respiraţia tisulară precum şi glicoliza anaerobă a organelor izolate, descreşte consumul de oxigen şi producerea de bioxid de carbon, la animalele întacte. Inhibă activitatea unor enzime şi scade concentraţia de acid lactic din muşchi.

Florurile, au rol anticoagulant, aceasta datorită faptului că precipită calciu, cu rol în procesul coagulării. In doze crescute ca urmare a concentraţiei crescute de fluor în apa de băut sau în unele alimente se constată o creştere a fluorului în ţesutul osos în timp ce raportul calciu/fosfor rămîne nemodificat.

Ca urmare a acţiunii inhibitorii asupra activităţii enzimatice se constată o scădere a activităţii fosfatazei alcaline. Activitatea oxidazelor acizilor graşi este normală la nivelul ficatului, dar foarte scăzută în rinichi. Lipaza intestinală prezintă o scădere în activitate, lipidele fecale fiind crescute. Acizii graşi se absorb normal.

Concentraţia crescută de fluor din organism, întîrzie desvoltarea organismului şi produce modificări histologice în hipofiză şi

tiroidă ca şi modificări de structură ale oaselor şi dinţilor. Modificările scheletice constau în creşterea opacităţii şi grosimii oaselor. In condiţii locale, unde apa de băut conţine cantităţi mari de fluor, apar modificări structurale ale dinţilor, afecţiune cunoscută sub denumirea de smalţ pătat.

Afecţiunea se traduce prin apariţia unor suprafeţe opace, albe împrăştiate neregulat pe suprafaţa dinţilor. Această afecţiune apare ca urmare a consumului crescut de fluor în perioada de calcificare a dinţilor. Există o relaţie strînsă cantitativă între smalţul pătat şi concentraţia în fluor.

Lipsa fluorului din apa de băut sau din alimentaţie, duce la apariţia cariei dentare, de aceea fluorurarea apei reprezintă o măsură sigură şi practică de sănătate publică.

Mecanismul prin care fluorul împiedică apariţia cariei dentare se datoreşte absorbţiei acestui element pe suprafaţa de hidroxiapatită a emailului cu formarea unei pături subţiri protectoare de fluoroapatită acidorezistentă.

TESUTUL CONJUNCTIV.

Tesutul conjunctiv, face parte din ţesuturile de susţinere ale organismului, caracterizat printr-o rezistenţă specifică la acţiunea agenţilor de degradare enzimatică şi chimică. El este format dintr-o substanţă fundamentală în care se găsesc celule şi fibre elastice. Substanţa fundamentală, este formată din mai mulţi constituenţi: apă, proteine, mucopolizaharide, săruri anorganice şi diverşi metaboliţi.

In funcţie de natura ţesutului şi de starea acestuia, toţi aceşti constituenţi se găsesc într-un anumit raport, imprimînd ţesutului respectiv o anumită specificitate. De asemeni ele formează complexe labile care se găsesc într-o continuă stare de polimerizare şi depolimerizare.

Substanţa fundamentală, face parte din spaţiul extracelular al organismului.Ca urmare,modificările apei şi electroliţilor substan-

ţei fundamentale vor avea loc în raport cu modificările acestora, din sectorul vascular şi celular. El va conţine în proporţii variabile şi metaboliţii ţesuturilor cu care este în contact.

Apa se găseşte sub trei forme. Apa liberă, situată în spaţiile dintre fibre şi substanţa fundamentală, apa din gelul polimerizat al substanţei fundamentale, care devine liberă numai după depolimerizarea gelului şi apa moleculară, care este legată de constituenţii substanţei fundamentale prin legături chimice.

Constituienţii anorganici ai substanţei fundamentale din ţesutul conjunctiv sînt aceiaşi cu ai plasmei sanguine, cel mai important fiind clorura de sodiu, deoarece participă la mişcarea apei din spaţiul extracelular.

Mucopolizaharidele sînt reprezentate prin acidul hialuronic, acidul condroitinsulfuric, acidul keratosulfuric şi condroitina. Acidul hialuronic, este format dintr-o catenă în care alternează molecule de acid D- glicuronic cu N-acetil-D-glucozamină. Legătura beta glucuronozidică este în poziţia 1-3, iar cea beta glucozaminică în poziţia 1-4.

Hialuronidaza, depolimerizează acidul hialuronic, hidrolizînd legăturile glucozaminice, scade vîscozitatea substanţei fundamentale imprimînd acestuia tendinţa de a se transforma din gel în sol. Agentul patogen, poate difuza cu uşurinţă printr-un mediu fluidificat. Acţiunea hialuronidazei nu are loc decît numai pînă la un anumit grad de depolimerizare - formarea de holozide - după care acţionează alte enzime.

Acidul condroitinsulfuric este reprezentat de cele trei tipuri: A,B şi C. Tipurile A şi C sînt formate din catene în care alternează molecule de N-acetil-D-galactozamina şi acidul D-glicuronic, cu legătura beta glucuronozidică în poziţia 1-3 şi legătura beta galactozaminică în poziţia 1-4. Aceşti doi acizi sînt izomeri, izomeria datorindu-se poziţiai radicalului sulfat în molecula acetil galactozaminei; în poziţia 4 în acidul de tip A şi în poziţia 6 în acidul de tip C. In tipul B, locul acidului glicuronic este luat de acidul iduronic, care este epimerul acidului glicuronic. Acidul condroitin-

sulfuric B, rezistă la acțiunea hialuronidazei tisulare și bacteriene. In general, condroitinsulfații nu leagă apa și se găsesc în țesuturile care în mod normal au un conținut sărac în apă.

Acidul keratosulfuric, face parte din grupa polisulfaților, fiind format din N-acetil-glucozamină, galactoză sau acid galacturonic și acid sulfuric. Condroitina, este un mucopolizaharid nesulfurat, format din condrozină (acid glicuronic și acetil-galactozamină, cu legătura beta glucuronozidică în poziția 1-3.)

Mucopolizaharidele prezintă proprietatea de a se polimeriza sau depolimeriza, Prin polimerizare, crește vîscozitatea substanței fundamentale, iar prin depolimerizare se imprimă tendința trecerii substanței fundamentale de la starea de gel la starea de sol, caracteristic proceselor inflamatorii acute sau cronice, locale sau generale.

Modificările substanței fundamentale sînt legate de multipli factori: vîrstă, hormoni, vitamine, etc.

Substanța fundamentală suferă cu vîrsta un proces continuu de polimerizare, asistînd la o proliferare accentuată în unele țesuturi și organe a țesutului conjunctiv, care poate duce la scleroză.

De asemeni un rol în modificările țesutului conjunctiv îl au hormonii. Astfel, hormonul somatotrop, influențează pozitiv formarea țesutului conjunctiv. Hormonul tireotrop, are un efect direct asupra țesutului conjunctiv, producînd o acumulare de acid hialuronic, care are o mare putere de a lega apa. In același timp produce și o activare a fenomenului de difuziune, datorită scăderii vîscozității substanței fundamentale.

Hormonii sexuali au un rol inhibitor asupra țesutului conjunctiv. Hormonii estrogeni, produc o acumulare de mucopolizaharide în special de acid hialuronic. Difuziunea se face destul de greu. Testosteronul, stimulează producerea de acid hialuronic în țesutul conjunctiv. Substanța fundamentală capătă o vîscozitate scăzută, iar țesutul conjunctiv devine lax.

Hormonii corticosuprarenali, influențează diferit desvoltarea țesutului conjunctiv. Cortizonul, duce la o scădere cantitativă a

acidului hialuronic, astfel că hialuronidaza, nu mai are substrat asupra căruia să acţioneze. Dezoxicorticosteronul este un antagonist al cortisonului şi are o acţiune asemănătoare cu a hormonului somatotrop.

Vitamina C şi E influenţează desvoltarea ţesutului conjunctiv Vitamina C, participă la procesul de sinteză al substanţei fundamentale, iar vitamina E are rolul de a proteja enzimele polimerizate, faţă de factorii antagonişti.

Colagenozele sînt afecţiuni caracterizate prin leziuni degenerative ale substanţei fundamentale şi proliferative celulare şi fibrilare ale ţesutului conjunctiv. Ele sînt însoţite de modificări caracteristice ale proteinelor (hiperalbuminemie, hiper gama globulinemie) şi prezintă susceptibilitate faţă de cortizon.

BIOCHIMIA SECRETIEI SALIVARE.

Saliva reprezintă produsul de secreţie a celor trei perechi de glande (submaxilare, sublinguale, şi parotide) precum şi a glandelor bucale diseminate în toată mucoasa bucală. Secreţia acestor glande este diferită, dar prin intermediul canalelor excretorii ajunge în cavitatea bucală, formînd saliva mixtă sau propriu zisă.

Saliva mixtă, secretată în 24 ore, este cuprinsă într-un volum de 800-1500 ml, cu un debit mediu de 0,35-0,38 ml/minut, din care 400 ml sînt proveniţi din glandele bucale. Din saliva totală de repaos, 68 % este secretată de glandele submaxilare, 26 % de glandele parotide şi 5 % de glandele sublinguale.

Proprietăţi fizico-chimice, depind de factori multipli: vîrstă, alimentaţie, stimuli, starea generală a organismului, etc. Saliva secretată de glanda parotidă este fluidă, limpede, nefilantă, cea submaxilară, destul de fluidă, limpede, puţin filantă, uşor spumoasă iar cea sublinguală, fluidă, limpede şi mucoasă. Saliva mixtă este limpede, transparentă şi translucidă, puţin filantă şi vîscoasă. Greutatea specifică este de 1,002 - 1,012 iar punctul crioscopic este de 0,07 - 0,34, saliva de repaos fiind hipotonică în raport cu serul sanguin.

Reacţia salivei este în general slab acidă, pH-ul salivar crescînd în timpul conservării ca urmare a pierderii de CO_2. pH-ul este mai crescut la copil (6,40-8,24) şi mai scăzut la adult (5,8-7,1) Nu există o diferenţă de pH în funcţie de sex, singura modificare fiind legată de perioada de sarcină cînd pH-ul creşte.

Puterea tampon a salivei este aproape identică cu a sîngelui, ceea ce imprimă salivei o putere bactericidă însemnată.

Un litru de salivă mixtă, nestimulată conţine 994 g apă, 6 g rezidiu sec, din care 20 % substanţe solide în suspensie şi 80 % substanţe solide dizolvate (1/3 sub formă anorganică şi 2/3 sub formă organică).

Constituienţii anorganici ai salivei, sînt reprezentaţi în primul rînd de bicarbonaţi, cloruri, fosfaţi, potasiu, sodiu, calciu şi magneziu. Tabelul următor redă concentraţia acestora:

Constituienţii anorganici ai salivei.

Constituienţii	Saliva Totală	Saliva Parotidiană	Saliva Submaxilară	Saliva Sublinguală
	mEq/l	mEq/l	mEq/l	mEq/l
Bicarbonat	2-13	-	-	-
Potasiu	20,7	25,1	18	18-40
Sodiu	14,4	6,9	5,1	11-120
Cloruri	17	17,6	14,6	25-75
Calciu	3,1	1,5	3-6	2,3-5,5
	mg/l	mg/l	mg/l	mg/l
Fosfor total	204	-	-	-
Fosfor organic	55	-	-	-
Fosfor anorganic	149	201	148	-
Sulf	30-200	-	-	-
Bromuri	0,2-7,1	-	-	-
Floruri	0,08-0,25	-	-	-
Ioduri	0,102	-	-	-
Tiocianaţi	113	-	-	-

Spre deosebire de plasma sanguină, la care cationul dominant este ionul de sodiu, saliva are drept cation dominant ionul de potasiu. Din totalul calciului, salivar 60 % se află sub formă ionică, iar fosforul .organic este reprezentat prin hexozofosfaţi, fosfolipide şi nucleoproteine. Dintre oligoelemente, saliva conţine: zinc cobalt, molibden, fier, cupru şi magneziu, majoritatea jucînd rolul de efectori ai activităţii unor enzime din salivă.

<u>Constituenţii organici ai salivei</u>, au o origine fie alimentară fie datorită degradării descuamaţiilor epiteliale din cavitatea bucală sau a florei microbiene. Astfel, azotul total provine în proporţie de 70 % din azotul neproteic. Ureea salivară, are o valoare care în proporţie de 75 -90 % corespunde concentraţiei ureei sanguine, fiind indicat ca, mai ales în insuficienţa renală acută, cînd concentraţia ureei trebuie cunoscută dinamic, dozarea să se facă în salivă.

Proteinele salivare, reprezintă principalul constituient al salivei şi provin în parte din bacterii,celule epiteliale şi leucocite Ele sînt formate din albumine, haptoglobine, transferine, orozomucoid şi din proteinele numeroaselor enzime ce sînt prezente în cavitatea bucală.

Mucina salivară, este aceea care conferă gradul de vîscozitate In structura mucinelor intră, mucoproteine bogate în acid sialic şi mucoproteine bogate în fucoză. In funcţie de cantitatea de acid sialic din mucină, depinde şi vîscozitatea salivei. Rolul mucinelor este multiplu: reprezintă o sursă de glucide pentru flora microbiană, un mediu de desvoltare pentru unii germeni şi înpiedică distrugerea unor bacterii de acţiunea inhibitorie şi de fagocitoză a salivei, prin formarea unei capsule temporare în jurul bacteriilor.

Concentraţia în acizi aminaţi este foarte slabă şi în limite foarte largi, provenind din degradarea proteinelor salivare şi în parte din bacterii, cuprinzînd practic toţi acizii aminaţi.

Vitaminele sînt reprezentate slab, cu excepţia vitaminei C care se găseşte într-o concentraţie de 2,18 mg ‰ şi a acidului folic, iar dintre hormoni, numai hormonii estrogeni şi adenohipofizari sînt prezenţi.

Enzimele salivare, deşi se găsesc în cantitate mică faţă de alte umori, sînt în număr de peste 30 şi provin atît din secreţia salivară cît şi din descuamaţiile epiteliale şi flora microbiană. Prezenţa unor enzime nu trebuie cercetată în saliva obţinută prin cateterism, datorită faptului că aceasta este lipsită de descuamaţii epiteliale, leucocite şi bacterii. Dintre enzimele mai reprezentative sînt: amilaza, lizozimul, aldolaza, unele transaminaze, fosfataza alcalină şi acidă şi diferite tipuri de colinesteraze.

Amilaza salivară, este o alfa amilază, fiind secretată în cea mai mare măsură de glanda parotidă. Ea prezintă proprietatea de a desface legătura 1-4 glicozidică a amidonului pînă la stadiul de maltoză, cu formarea de compuşi intermediari de tipul dextrinelor. Activitatea ei este optimă la un pH slab alcalin (6,8), continuîndu-se şi în stomac pînă cînd aciditatea sucului gastric scade pH-ul bolului alimentar sub limita de pH care conferă enzimei activitatea.

Dintre efectori, ionii de calciu şi clor, sînt activatori, ionul de clor fiind activatorul specific. Indepărtarea clorurilor din salivă prin dializă, scade activitatea enzimatică, iar adăugarea de cloruri îi restabileşte activitatea. Bromul şi iodul, de asemenea au o acţiune de stimulare a activităţii, dar mult mai redusă. Ionii metalelor grele, inhibă activitatea enzimatică. Alţi activatori ai amilazei sînt reprezentaţi de asparagină, 3'5'-AMP-ul ciclic şi guanozinmonofosfatul, prezenţi în salivă.

Maltaza, secretată de flora microbiană saprofită din cavitatea bucală, scindează maltoza în două molecule de glucoză.

Lizozimul, este secretat de glandele salivare, leucocite şi de unii germeni, fiind o proteinenzimă cu rol antimicrobian. In unele stări patologice ale cavităţii orale, nivelul lizozimului este scăzut, fără însă să existe o concluzie netă privind corelaţia dintre nivelul lizozimului şi aceste afecţiuni.

Enzimele proteolitice - proteinaza, peptidaza, ureaza- sînt produse de flora microbiană şi leucocite. Ele pătrund prin epiteliile bucale pînă în zonele inflamatorii unde înpreună cu bacteriile, participă la depolimerizarea fibrelor de colagen.

Enzimele oxidoreducătoare sînt reprezentate de catalază, peroxidază, feniloxidază şi succindehidrogenaza., catalaza fiind de origine bacteriană iar peroxidaza de origine glandulară şi leucocitară.

Enzimele prezente în salivă, li se mai pot adăuga şi anhidraza carbonică, pirofosfataza, aldolaza şi transaminaza. Aceasta din urmă are o activitate cu atît mai mare cu cît în salivă sînt prezente mai multe epitelii, leucocite şi bacterii.

Funcţiile salivei. Saliva îndeplineşte pentru activitatea bucală şi pentru întregul organism multiple funcţiuni.

Funcţia digestivă, este datorită prezenţei celor două enzime implicate în hidroliza amidonului (ptialina şi maltaza). Amidonul trebuie să fie fiert sau copt, pentru ca celuloza asupra căreia amilaza nu are nici o acţiune, să fie distrusă. Fierberea mai produce şi o hidratare a moleculei de amidon, făcînd-o mai uşor hidrolizabilă.

Rol mecanic, conferit de prezenţa mucinei. Prin caracterul său mucoid vîscos, alimentele sînt transformate într-o masă vîscoasă favorizînd deglutiţia.

Rol în solubilizarea substanţelor solide, care stimulînd mugurii gustativi conferă gustul alimentelor.

Acţiunea de curăţire, urmăreşte îndepărtarea din cavitatea bucală, a urmelor de alimente, particule străine, descuamaţii epiteliale, care pot deveni medii de cultură pentru desvoltarea germenilor.

Rol în menţinerea umidităţii mucoaselor din cavitatea bucală, a buzelor, la menţinerea pliabilităţii, ajutînd astfel vorbirea articulată.

Rol de excreţie, a unor metale grele (mercur, plumb) precum şi a unor medicamente,

Rol antiseptic, prin prezenţa în salivă a lizozimului, a mucinei şi a sulfocianurii de potasiu.

Rol în reglarea apei în organism. Eliminările masive de apă, produc o deshidratare a mucoaselor şi deci oprirea secreţiei salivare. Uscarea mucosei orale şi stimularea concomitentă a nervilor

aferenţi ai gurii şi faringelui, produc senzaţia de sete, constituind astfel un mecanism de apărare faţă de pierderile de lichide din organism.

Rol de tampon, în scopul menţinerii pH-ului salivar. Bicarbonaţii şi fosfaţii prezenţi în salivă joacă rol de tampon asupra ionilor de hidrogen rezultaţi din procesele de fermentaţie a ozelor.

BIOCHIMIA DINTILOR

Compoziţia chimică a dinţilor

In tabelul de mai jos sînt menţionate principalele categorii de compuşi chimici care intră în constituţia fiecăreia din regiunile tari ale dintelui: smalţul, dentina şi cementul.

Compoziţia procentuală a smalţului, dentinei şi cementului

Componentul	smalţ	dentină	cement
Apă	2,3	13,2	32
Substanţe organice	1,7	17,8	22
Substanţe anorganice	96,0	69,0	46
Elemente:	Valori procentuale raportate la 1oo g cenuşă		
Ca	36,1	35,1	35,5
Mg	0,5	1,2	0,9
Na	0,2	0,2	1,1
K	0,3	0,1	0,1
P	17,3	17,1	17,1
C (CO_2)	4,0	3,0	4,4
Cl	0,3	0,0	0,1
F	0,02	0,02	0,02

Oligoelemente: Ag, Pt, Ba, Cr, Ti, Ni, Zn, V, Si, B, Li, Al, Sb, Cd, Au, Co, Pd, Rb, Zr.

Se observă din tabel, diferenţele semnificative dintre proporţiile componentelor de natură minerală şi organică a celor trei regiuni tari dentare. Totodată, se observă şi conţinutul lor foarte asemănător în calciu, fosfor şi fluor; ceea ce pledează pentru existenţa în toate aceste regiuni a aceluiaşi compus mineral rezultat din cele trei elemente (acelaşi conţinut deCa, P,F se menţine şi în dinţii cariaţi).

Smalţul sau emailul: structură minerală. Smalţul constituie 20 - 25 % din dinte şi este localizat numai în regiunea coroanei dentare. El este cel mai dur ţesut din organism. Această duritate îi este conferită de structura minerală.

In structura smalţului ca şi în structura celorlalte ţesuturi tari, Ca se află sub formă de ioni Ca^{2+} şi fosforul ca ioni PO_4^{3-}, intrînd în compoziţia cristatelor de apatită şi anume dintr-o hidroxilapatită $Ca[Ca_3(PO_4)_3(OH)_2]$.

De curînd s-a stabilit că în cristalele care cuprind fosfat de calciu există un amestec de hidroxilapatită şi fosfat octacalcic $Ca_8H_2(PO_4)_6 \cdot 4H_2O$ In stare cristalină ambele structuri sînt foarte asemănătoare, alternînd hidroxilapatita şi fosfatul octacalcic.

Bioxidul de carbon. După Ca^{2+} şi P (anion fosfat), componentul mineral cel mai bogat al smalţului este CO_2 sub formă de anion carbonat şi bicarbonat. Repartizarea CO_2 în smalţ nu este egală; concentraţia sa creşte de la suprafaţă către interfaţă, dentină-smalţ.

Conţinutul în CO_2 al suprafeţei smalţului, variază cu vîrsta; crescînd puţin în perioada de desvoltare a dinţilor şi apoi scăzînd la dinţii definitivi.

Se consideră că CO_2 se află legat prin absorbţie la suprafaţa cristalelor din constituţia smalţului sau carbonatează aceste cristale. S-a mai considerat că ar mai exista şi o fază amorfă constituită din Ca-carbonat-fosfat; în nici un caz nu există carbonat de calciu cristalin în smalţ. Prin încălzire (peste 900°C) a întregului ţesut dentar tare, nu se mai recunoaşte nici o urmă de CO_2; la temperaturi de aproximativ de 500°C se pierde cca 60 % din CO_2 existent în compoziţia dintelui.

Fluorul este un element constitutiv important al dintelui care se incorporează în diverse etape şi împrejurări şi anume:

- în timpul mineralizării;
- după mineralizare, prin fixarea la nivelul smalţului a fluorului din lichidele care udă dintele;
- prin eventuale fisuri ale dintelui care permit pătrunderea salivei, resturilor de hrană şi a apei de băut, care conţine fluor.

Repartizarea fluorului în smalţ este diferită şi anume, ea este mai mare în pătura de la suprafaţă şi scade treptat în straturile succesive spre interior. De asemenea, concentraţia fluorului în smalţ este pe de o parte în dependenţă directă cu concentraţia fluorului din apa de băut, iar pe de altă parte, variază cu vîrsta.

In primii ani de vîrstă, concentraţia fluorului la suprafaţa smalţului se face relativ repede, indiferent de conţinutul în fluor al apei de băut; ulterior, are loc o variaţie uşoară în funcţie de aport iar pentru vîrste mai mari, concentraţia fluorului de la suprafaţa smalţului rămîne aproape constantă. Si în cazul dinţilor de lapte, se constată creşterea cu vîrsta a concentraţiei florului din smalţ; media concentraţiei variind între 3 - 6 mg fluor pentru 100 g smalţ. Este de remarcat faptul că nivelul fluorului din smalţ influenţează concentraţia ionilor de Mg^{2+} şi CO_3^{2-} din această regiune dentară. Intr-adevăr, dinţii persoanelor care ingerează apă de băut cu concentraţia 1 mg de fluor la litru conţin mai mult Mg decît cei ai persoanelor care primesc mai puţin fluor din apa de băut. De asemenea, odată cu creşterea concentraţiei fluorului în smalţ, scade conţinutul său în CO_3^{2-}. Pe de altă parte, fluorul nu este repartizat uniform pe diversele părţi ale dinţilor permanenţi sau de lapte.

In ceea ce priveşte participarea ionilor de fluor la constituţia unor cristale de apatită şi consecinţele pe care le implică această participare, trebuie relevate următoarele aspecte:

- Ionul F^{-1}, alături de alţi ioni şi molecule de apă, pot fi fixaţi (reversibil) la suprafaţa cristalelor de apatită.
- In această situaţie ionii F^{1-} se pot schimba în special, cu ionii de bicarbonat şi mai puţin cu ionii OH^- din cristalele de apatită ale smalţului.
- Ca urmare a înlocuirii ionilor de bicarbonat cu ionii de fluor, întreaga compoziţie minerală a smalţului sărăceşte în carbonat, conferind dintelui o mai mare rezistenţă la formarea cariilor.
- Ca urmare a înlocuirii ionilor OH^- cu ionii de fluor rezultă fluorapatita care este mai greu solubilă în mediul acid decît hidroxilapatita şi prin urmare, mai rezistentă faţă de noxele cariogene.
- Ionii F^{-1} prezintă o mare acţiune fiziologică ce se exercită în dublu sens: înlesnesc precipitarea apatitei, cînd proporţiile ionilor Ca^{2+} şi PO_4^{3-} sînt corespunzătoare şi o inhibă în caz contrar.

Datorită acestui efect dualist, se poate explica mineralizarea anormală întîlnită în fluoroză.

Fluoroza dentară este fenomenul manifestat prin apariţia unor pete la nivelul smalţului („smalţ ros de molii") şi care se datoreşte

unui aport prea mare de fluor prin apa de băut în perioada de desvoltare a dinţilor. In cazul de fluoroză dentară smalţul îşi pierde luciul natural, devine alb ca creta şi ulterior apar pigmentări de culoare galbenă, brună sau neagră. Concentraţiile limită de fluor în apa de băut care determină fluoroza sînt 0,3 - 2 mg fluor la litru Numeroase indicaţii pledează şi pentru existenţa altor factori determinanţi în apariţia fluorozei (diverşi ioni metalici, natura hranei). Fluorul în exces exercită şi o acţiune toxică remarcabilă care se datoreşte inhibării fosfatazei din ameloblaste; deoarece ionii F^{-1} se combină cu ionii Mg^{2+} activanţi ai acestei enzime.

Magneziul. După Ca^{2+}, cationul cel mai frecvent în constituţia ţesuturilor tari ale dintelui este Mg^{2+}. El poate intra uşor în compoziţia apatitei fie ca fosfat de magneziu, fie ca ion individual adsorbit la suprafaţa cristalelor. Conţinutul de Mg al smalţului este mult mai redus decît al dentinei şi nu variază cu natura dintelui. Ionii de Mg^{2+} activează fosfatazele alcaline, fiind astfel în legătură cu incidenţa cariilor.

Sodiul, potasiu, clorul. Aceste elemente intră în cantitate mică în constituţia dinţilor; în smalţ conţinutul în Na reprezintă a 180-a parte din cantitatea de Ca, iar conţinutul în clor scade de la suprafaţă (0,6%) spre interior (0,1%). Se pare că aceşti trei ioni nu prezintă un rol important în formarea substanţei minerale tari din dinte.

Zincul. Dinţii definitivi cuprind cantităţi apreciabile de Zn: 20 mg/100 g substanţă uscată. In smalţ Zn este repartizat inegal, avînd o concentraţie de 2 - 3 ori mai mare în stratul superficial, faţă de stratele profunde; indiferent de regiunea dintelui.

S-a constatat că în genere, conţinutul în Zn este mai mare la dinţii cariaţi sau la dinţii persoanelor bolnave de tuberculoză.

Stronţiul. Studiile efectuate cu stronţiu radioactiv (Sr^{90}) au dovedit că elementul se fixează în timpul desvoltării dinţilor în ţesuturile tari ale lui, aflîndu-se repartizat în concentraţii aproape constante în smalţ şi dentină (cca 11 mg/100 g greutate uscată). De curînd s-a dovedit că în smalţ cantitatea de Sr reprezintă numai 70 % din cea aflată în dentină. Stronţiul intră în constituţia reţe-

lei de apatită dar şi sub forma compusului cu formula,necunoscută încă în sistemele biologice, $Sr_6H_3(PO_4)_5 \cdot 2\ H_2O$

Cuprul, se află în cantitate mică în dinţii definitivi (0,2 mg/100g dinte total) şi în cantitate mai mare (totuşi redusă) în dinţii de lapte.

Interes deosebit prezintă conţinutul în Cu al smalţului deoarece acest element are capacitatea de a opri desvoltarea cariilor. S-a remarcat că după fisurarea sau carierea dintelui conţinutul în Cu al smalţului creşte semnificativ. Sursele de cupru la nivelul dintelui pot fi: unele materiale de plombe dentare, unele alimente şi chiar pasta de dinţi. Cînd smalţul ajunge să cuprindă cantităţi mari de Cu (4 - 6 mg/100 g smalţ) dintele se colorează la suprafaţă, iar cenuşa unor asemenea dinţi este roşie (arămie).

Staniul. Deşi se ştie că fluorura de staniu şi clorura de staniu scad solubilitatea smalţului dentar şi că în genere sărurile de staniu sînt folosite în tratamentul dinţilor predispuşi la carii, există numai foarte puţine studii referitoare la concentraţia staniului în ţesuturile dentare tari. Staniul ca şi zincul, se concentrează în special în stratele superficiale din smalţ.

Plumbul. Acest element este concentrat mai ales în stratele superficiale din smalţ, concentraţia variind în funcţie de aportul de plumb al raţiei alimentare. Conţinutul în Pb al dintelui creşte cu vîrsta.

Mercurul. Smalţul dinţilor sănătoşi cuprinde în medie 0,01 mgHg la 100 g ţesut. In cazul dinţilor cariaţi, plombaţi cu amalgam, concentraţia Hg în smalţ creşte foarte mult, putînd ajunge pînă la 15 - 16 mg/100 g smalţ. Ca şi plumbul, mercurul se concentrează de preferinţă în stratele externe ale smalţului.

Manganul. Este în cantitate mică în constituţia dinţilor, este un component constant al ţesuturilor tari. Se incorporează în faza de formare a acestor ţesuturi, fiind concentrat în proporţie mai mare în smalţ (de 2,5 ori mai mult decît în dentină). S-a remarcat că la bărbaţi, smalţul dinţilor sănătoşi cuprinde semnificativ mai puţin mangan decît la femei.

Fierul. Conţinutul în fier al smalţului poate varia foarte mult

(2 - 40 mg/100 g cenuşă) faţă de cel al dentinei (4 - 8 mg/100 g cenuşă). Pînă în prezent nu s-a atribuit fierului din constituţia dintelui vreo funcţie specifică; nici chiar participarea sa la pigmentarea smalţului. De curînd s-a stabilit cu precizie că fierul favorizează mineralizarea dintelui in vitro.

<u>Constituienţii organici ai smalţului</u>.

Smalţul cuprinde puţine substanţe organice; în volume cca 2%. Din totalitatea substanţelor organice care intră în constituţia smalţului, aproximativ 2/3 sînt solubile în acizi fiind reprezentate de compuşi cu moleculă mică, peptide şi proteine solubile, iar treimea insolubilă este reprezentată de proteine insolubile.

Cercetări relativ recente (din 1966) efectuate asupra materiei organice insolubile din smalţ, au dus la concluzia că aceasta poate prezenta trei structuri diferite; fibrilară, ca reţea buretoasă şi amorfă. Alte cercetări au arătat că substanţele organice azotate din smalţ nu sînt distribuite uniform; majoritatea fiind concentrate în stratul de la suprafaţă şi în cel profund, din imediata vecinătate a dentinei. De asemenea, s-a dovedit că întregul conţinut azotat al smalţului variază în timp, crescînd cu vîrsta.

<u>Acidul citric</u> se găseşte în cantitate relativ mare (0,10 %), reprezentînd cca. 1/6 din totalul substanţelor organice din smalţ. La copii cantitatea de acid citric din smalţ este dublă. Ca şi substanţele azotate, acidul citric este concentrat în stratul de la suprafaţă şi în pătura cea mai profundă a smalţului.

Deşi nu se cunoaşte încă nici natura şi nici rolul pe care îl îndeplineşte în smalţ, acidul citric este considerat un component obligator al acestei regiuni tari din dinte, fiind cuprins în faza apoasă sau legat prin absorbţie, la suprafaţa cristalelor de apatită.

<u>Peptidele</u> au un conţinut în aminoacizi foarte asemănător cu cel al colagenuului din dentină.

<u>Proteinele solubile</u> din smalţ sînt reprezentate în special de o glicoproteină (care conţine mai mult de 4 % glucide). Dintre glucide, cca 10 % sînt hexoze şi cca 2 % hexozamină.

<u>Colagenul</u> este considerat pe de o parte, drept o componentă organică a smalţului, iar pe de altă parte, drept o impuritate de

subatanţă organică răspîndită printre cristalele de substanţă anorganică din acest ţesut tare.

Cheratinele. Unele cheratine din smalţ (alfa cheratinele) au structură de alfa helix în care catena polipeptidică este consolidată prin legături de hidrogen intramoleculare. Alte cheratine din smalţ (beta cheratinele) cuprind catene polipeptidice pliate într-un anumit fel, dispuse paralel şi unite prin legături de hidrogen intermoleculare. Datorită conţinutului lor diferit în sulf, proporţiei deosebite în aminoacizi bazici şi consistenţei diferite, în smalţ se deosebesc două cheratine: eucheratina şi pseudocheratina.

Glucidele. Smalţul are un conţinut total în glucide cuprins între 15 - 25 mg/100 g ţesut. Acestea sînt concentrate în stratele superioare mai mult decît cele inferioare, fiind reprezentate de trei aldohexoze (galactoză 0,83 mg, glucoză 0,63 mg şi manoză 0,23 mg pentru 100 g smalţ), o pentoză (xiloză 0,05 mg/100 g ţesut) şi două desoxipentoze (fucoză 0,04 mg şi urme de ramnoză pentru 100 g smalţ).

Fracţiunea proteică solubilă cuprinde aceleaşi zaharuri ca şi fracţiunea insolubilă însă în cantitate mai redusă. De asemenea, în ambele fracţiuni s-au identificat hexozamine (glucozamină şi galactozamină) şi acizi uronici (acid hialuronic şi condroitinsulfaţii), ceea ce pledează pentru existenţa unui conţinut în mucopolizaharide. După unii autori, smalţul ar cuprinde 0,015 % mucopolizaharide şi 0,03 % hexozamine.

Lipidele In smalţ s-au recunoscut diverse lipide în proporţie totală de 0,6 % şi colesterol 0,008 %. Este de remarcat că acizii graşi care intră în constituţia lipidelor din smalţ sînt mai nesaturaţi şi cuprind catene mai lungi decît cei din lipidele dentinei.

Acidul lactic, din smalţ intră în proporţie de 13 mg/100 g ţesut, fiind adsorbit în mică măsură pe cristalele de apatită.

Membrana de la suprafaţa smalţului

De la suprafaţa smalţului dentar (provenind din dinţii sănătoşi sau cariaţi) s-a izolat o membrană foarte fină de natură organică. Ea cuprinde polizaharide şi proteine a căror compoziţie în aminoacizi este bine cunoscută şi se poate spune că cuprinde aminoacizi din toate categoriile.

Dentina

Este localizată între smalţ şi pulpă. Ea cuprinde de şase ori mai multă apă şi de zece ori mai multe substanţe organice decît smalţul, iar conţinutul în substanţe anorganice este mai redus.

Constituenţii anorganici ai dentinei sînt în general aceiaşi cu ai smalţului. Substanţa anorganică de bază în dentină este tot apatita, în special hidroxilapatita. Unele din elementele anorganice care intră în constituţia dentinei, prezintă cîteva particularităţi şi anume:

- Conţinutul în fluor al dentinei este direct proporţional cu cel al fluorului din apa de băut. Conţinutul în fluor al dentinei variază cu vîrsta în sensul că în dinţii de lapte el creşte pînă la vîrsta de şapte ani şi apoi scade treptat concentrîndu-se aproape exclusiv, la interfaţa dentină pulpă;
- Conţinutul în Mg al dentinei este mai ridicat decît al smalţului, iar în dentină Mg este mai concentrat în regiunea rădăcinei decît în coroană;
- Pb din dentină se găseşte în proporţie de 13 - 14 mg/100 g cenuşă;
- Mn din dentină se află în concentraţie mai mică decît în smalţ.

Constituenţii organici. Dentina cuprinde o proporţie mare şi variată de substanţe organice. Dintre acestea, cele mai importante sînt: proteinele, glucidele, lipidele, acizi organici (acid citric şi acid lactic) şi enzime.

Proteinele sînt constituenţii principali ai materiei organice din dentină, aflîndu-se în proporţie de 18 - 25 %. Ele se obţin cînd se demineralizează dentina cu acizi anorganici. In asemenea operaţii se solubilizează 3 - 15 % din conţinutul total proteic al dentinei iar restul reprezintă fracţiunea proteică insolubilă.

Colagenul. Din dentină s-au obţinut trei feluri de colagen: procolagen, solubil în acizi, putînd să se extragă cu CH_3-COOH dil. sau tampon citrat; tropocolagen, solubil în alcali sau soluţii de săruri neutre; colagen matur, solubil în apă după trecerea în stare de gelatină.

In ceea ce priveşte compoziţia în aminoacizi, colagenul din

dentina dinţilor definitivi conţine în cantitate mare: glicocol, prolină, hidroxiprolină, în cantitate mai redusă fenilalanină, tirozină şi urme de hidroxilizină. Colagenul din dentina dinţilor de lapte are un conţinut diferit de aminoacizi faţă de cel al dinţilor definitivi, în sensul că cuprinde mai puţin glicocol, alanină, hidroxiprolină şi o proporţie mai mare de valină, leucină, aminoacizi aromatici, aminoacizi hidroxilaţi, metionină, histidină. Aceste deosebiri pledează pentru existenţa în dentina dinţilor de lapte a uneia sau chiar a mai multor proteine în plus faţă de colagen.

Colagenul din constituţia dentinei (în general din ţesuturile tari ale dintelui) este foarte asemănător ca structură şi compoziţie cu colagenul din organele moi.

Peptidele. Prin extracţie cu HCl din dentina rădăcinii dinţilor s-a izolat un decapeptid compus din: glicocol, alanină, valină, prolină, serină, lizină, arginină, acid aspartic, acid glutamic, hidroxiprolină şi trei componente de natură glucidică neidentificate încă. In dentină s-a mai identificat o peptidă conţinînd: glicină, alanină, serină, acid glutamic, arginină şi încă două componente care se presupun a fi serinofosfatul şi acid gama aminobutiric.

Glucidele. In constituţia dentinei intră monozaharide, aminozaharuri, acizi hexuronici şi mucopolizaharide. Dintre monozaharide predomină glucoza, în proporţie de 300 - 600 mg/100 g dentină. Dintre aminozaharuri predomină galactozamina, deşi s-a identificat şi suficientă glucozamină.

Acizii hexuronici intră în cantităţi apreciabile (24 - 28 %) iar condroitinsulfaţii (mucopolizaharidele predominante) se găsesc în proporţii de 0,64 - 2,64 %.

Lipidele. Dentina mineralizată cuprinde 40,9 mg lipide /100 g ţesut iar dentina nemineralizată cca 176,6 mg lipide/100 g ţesut. Printre lipidele din dentină predomină: colesterolul, esterii colesterolului, gliceride (mono-, di- şi tri-) precum şi fosfolipide.

Acidul citric. In dentina dinţilor definitivi, acidul citric intră în proporţie de 0,8 - 0,9 %. Din cantitatea totală de acid citric aflată în dentină, o proporţie de 7 - 15 % se află ca acid citric liber, iar restul este adsorbit la suprafaţa cristalelor de

apatită sub forma unui complex cu o peptidă.

Peptida complexul acid citric - peptidă este bazică datorită conținutului mare în arginină și relativ ușor dializabilă. In afară de arginină, această peptidă mai cuprinde acid aspartic, valină, leucină, izoleucină, fenilalanină și tirozină. Acest ultim aminoacid face legătura în complex între acidul citric și restul peptidic. Se presupune că același complex acid citric -peptidă prezintă importanță și pentru consolidarea fazei minerale din dentină.

Acidul lactic din dentină se află în proporții de cca 10,4 mg pentru 100 g țesut.

Enzime. Enzima predominantă în dentină este fosfataza alcalină cu pH optim 7,8.

Dentinliquor. Prin dentinliquor se înțelege conținutul lichid din canalele dentinei, precum și apa liberă din dentina mineralizată aflată între componentele organice și anorganice. In dentina dinților definitivi acest lichid reprezintă 12 % din greutatea țesutului proaspăt și 25 % din volumul său. Dentinliquor este un lichid din care s-au extras proteine care se comportă la electroforeză ca și proteinele serului iar concentrația sa în glucide este infuențată direct de variația glicemiei sanguine. Acest lichid conține sub formă liberă 7 - 12 acizi aminați diferiți printre care predomină serina, acidul aspartic, acidul glutamic și lizina.

Cementul

Este un țesut asemănător osului, secretat de membrana periodontală ce tapetează alveola. Fibrele de colagen trec din țesutul alveolar în cement și fixează dintele. Cementul conține mai multă apă și substanțe organice decît smalțul și dentina și numai pe jumătate substanțe minerale față de smalț.

Pulpa

Pulpa dintelui poate fi comparată cu măduva osului, fiind țesut moale, alcătuit din nervi și vase de sînge, din care se generează țesutul tare. Pulpa conține celule odontoblaste din care se formează dentina. Din punct de vedere al constituției sale chimice, pulpa conține apă multă, o proporție redusă de substante anorganice (3,84 %) și o cantitate apreciabilă de compuși organici.

Conținutul în apă al pulpei dentare este în medie de 69 %

(determinat prin uscarea pulpei în vid la 100°C)- El variază însă cu vîrsta; pînă la 30 ani este 80 %, între 30 -49 ani este 68 % iar peste 50 de ani este 54 %.

Conținutul în elemente minerale. Conținutul în Ca, P, F al pulpei este diferit după vîrste; acest conținut crește cu vîrsta mult mai mult decît în alte țesuturi moi (mușchi, rinichi, plămîni)

Conținutul de Na al pulpei este de 0,29 % iar conținutul de K este de 0,0358 %.

Constituenții organici. Principalii constituenți organici ai pulpei dentare sînt: proteine, glucide, lipide, aminoacizi,liberi și unele enzime.

Proteinele. Corespunzător conținutului în azot, 0,117 mg/ g țesut uscat, pulpa dentară cuprinde 75 % proteine.

Glucidele. S-a determinat conținutul în glicogen al pulpei (42,4 mg/100 g țesut proaspăt) și s-a recunoscut prezența acidului hialuronic.

Lipidele. Pulpa cuprinde diverse categorii de lipide, în concentrație totală de 1,14 %

Aminoacizi liberi. In pulpa dinților, la omul adult, s-a determinat concentrația (în mg/g țesut proaspăt) următorilor aminoacizi liberi: glicocol 1,549, alanină 0,915, valină 1,428, serină 0,290, treonină 1,230, acid glutamic 0,966, acid aspartic 0,665.

Pulpa dinților de lapte, cuprinde cantități mai reduse de aminoacizi liberi.

Enzimele cele mai frecvente în pulpă sînt din categoria celor implicate în metabolismul glucidelor. S-au mai recunoscut: o fosfatază alcalină, o lipază și o catalază. Cercetări moderne, au pus în evidență și activitatea altor enzime implicate în diverse procese metabolice, ceea ce conduce la concluzia că pulpa dentară este un țesut moale cu activitate metabolică apreciabilă.

Metabolismul desfășurat la nivelul dinților are loc mult mai încet decît în țesutul osos, iar dintre componentele dintelui, se pare că smalțul nici nu ar avea metabolism. Această afirmație se bazează pe observația că în cazul dinților definitivi, cînd survin

în organism tulburări grave ale metabolismului P şi Ca, se constată că ele nu afectează în nici un fel structura şi compoziţia smalţului. De asemenea, nici acţiunea favorizantă a fluorului,nu se mai face resimţită la nivelul smalţului dinţilor definitivi.

Deşi în aparenţă inert, smalţul îşi reînnoieşte componentele anorganice. Acest fapt a fost pus în evidenţă cu ajutorul izotopilor constatîndu-se că izotopii elementelor minerale constituente pot pătrunde în smalţ, din exterior în cca 20 de minute.

De asemenea, alte substanţe din interior pot difuza prin smalţ spre exterior.

C H I M I A M A T E R I A L E L O R D E N T A R E

CARACTERIZARE GENERALA A METALELOR.

Metalele sînt aşezate atît în subgrupele principale (a) cît şi în subgrupele secundare (b) ale sistemului periodic al elementelor.

In natură, metalele se găsesc de obicei sub formă de: oxizi, sulfuri, sulfaţi, carbonaţi, silicaţi; unele din ele se pot găsi şi în stare nativă (argintul, aurul, mercurul, platina, osmiul, iridiul, rutheniul şi paladiul).

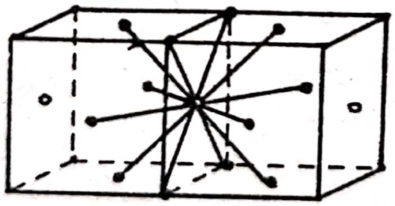
Cu puţine excepţii, metalele cristalizează în reţele cu simetrie înaltă şi în aşa fel ca întregul ansamblu de atomi să ocupe cel mai mic volum posibil, respectînd în acelaşi timp, principiul celei mai compacte aranjări.

Prin studiul metalelor (cu ajutprul razelor X), s-a constatat că marea majoritate a lor cristalizează în una din reţelele cristaline următoare:

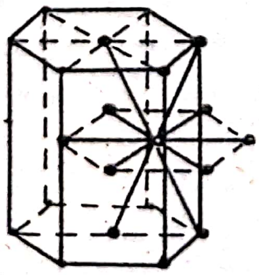
a) reţea cubică compactă (cu feţe centrate c.f.c.)

b) reţea hexagonală compactă (h.c.)

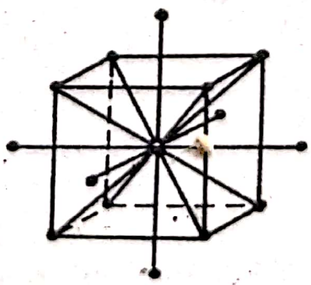
c) reţea cubică centrată intern (c.c.) şi structuri speciale (mai rar).



Cristal cu reţea cubică cu feţe centrate (c.f.c.)



Cristal cu reţea hexagonală compactă (h.c)



Cristal cu reţea cubică centrată intern (c.c.)

Cea mai mică porţiune a reţelei, care posedă toate particularităţile structurii ei, se numeşte celula elementară, din a cărei repetare în spaţiu, pe cele trei dimensiuni, se formează cristalul.

Cunoscînd forma, dimensiunile şi aşezarea celulelor elementare, ne putem da seama de structura unui cristal.

La metale, în reţea cubică compactă, cu feţe centrate şi în reţea hexagonală compactă, fiecare atom este înconjurat la distanţe egale de alţi 12 atomi. Acest număr se numeşte număr de coordinaţie care caracterizează tipul reţelei cristaline.

Cristalizarea din topituri sau din soluţii, începe la temperatura de solidificare, din mai multe puncte sau centre de cristalizare în acelaşi timp, şi pornind din aceste centre, cristalele cresc apoi în toate direcţiile, pînă ce suprafeţele lor vin în contact cu ale cristalelor vecine. Din cauza aceasta, cristalele au forme neregulate şi poartă numele de cristalite, metalele fiind conglomerate de asemenea cristalite.

Unele metale cristalizează în mai multe forme, avînd puncte fixe (temperaturi) de trecere de la o formă la alta şi călduri latente de transformare corespunzătoare, diferite de la metal la metal. Acest fenomen se numeşte polimorfism.

PROPRIETATI FIZICO-MECANICE ALE METALELOR.

In stare compactă, majoritatea metalelor sînt colorate de la alb la cenuşiu, deci ele absorb proporţional toate radiaţiile luminii albe (spectru continuu). Excepţie în privinţa culorii o fac: cesiul - alb auriu; aurul - galben auriu; cuprul - galben roşcat arămiu; plumbul - alb cu reflexe albăstrui; bismutul - alb cu reflexe roz. Metalele sub formă de pulberi fine apar colorate de la cenuşiu închis pînă la negru, datorită absorbţiei luminii; Zn, Sn, W, au pulberi cenuşii închise; Fe, Re, Mo, Pt, Pd, Os, Ir au pulberi negre. Excepţie prezintă Al şi Mg - pulberi alb argintii; Au -pulbere galbenă; Cu -pulbere roşietică neagră.

Metalele în stare compactă reflectă lumina şi prezintă luciu caracteristic metalic; Ag, Au, Cu, Sn, Cr, Ni;, metalele alcaline, alcaline pămîntoase prezintă luciu numai cînd sînt proaspăt prepa-

rate sau în tăietură proaspătă, iar Mg, Al, Cu, Au prezintă luciu metalic și sub formă de pulberi fine.

Deoarece nu permit trecerea radiațiilor luminoase, metalele sînt opace.

<u>Masa atomică</u> (greutate atomică) raportată la $^{12}C = 12$ crește în perioadă (în sistemul periodic) de la stînga spre dreapta, iar în grupe de sus în jos, în paralel cu numărul de ordine, cu excepția inversiunilor Co - Ni, Th - Pa.

<u>Razele atomice</u> ale elementelor metalice, au fost determinate cu ajutorul razelor X și sînt exprimate în Ångstromi, cuprinse între 1 și 3 Å. ($Å = 10^{-10}$ m)

<u>Volumul atomic</u> al metalelor se exprimă prin raportul dintre masa atomică și densitatea unui element și se calculează în cm^3 pe atom gram, rezultînd din raportul

$$V_{at.} = \frac{\text{masa at.}}{\text{densitate}}$$

Volumul atomic variază cu temperatura. Metalele alcaline au V_{at} cel mai mare, iar elementele din grupa a VIII-a V_{at} cel mai mic.

<u>Densitatea</u> sau <u>masa specifică</u> a metalelor este dată de raportul

$$D = \frac{\text{masa at.}}{V_{at.}}$$ în g/cm^3 de substanță la T dată

Densitățile variază de la metal la metal, proporțional cu masa atomică și invers proporțional cu volumul atomic. Densitatea scade cu creșterea temperaturii, deoarece crește volumul.

Metalele cu $D < 5$ sînt denumite metale ușoare, cele cu $D > 5$ metale grele.

<u>Proprietățile mecanice</u> ale metalelor se consideră după rezistența pe care o opun acțiunii dinamice sau statice față de o forță din afară. Se pot deosebi astfel, metale moi, dure, casante, maleabile, ductile, tenace, elastice și rigide. Fiecare metal poate să întrunească deodată cîteva din aceste proprietăți.

<u>Duritatea</u> este rezistența la zgîriere sau la pătrunderea unui vîrf ascuțit în masa metalului și se măsoară prin deformarea permanentă a metalului, rămasă după efectuarea probei. Duritatea se exprimă în unități Brinell, Knopp, Rockwell, Vickers, după autorii apa-

ratelor folosite.

Duritatea Brinell reprezintă cîtul dintre forța cu care se presează static o bilă mică de oțel extra dur și aria în mm^2 a adîncîturii în formă de calotă care se imprimă pe suprafața plană a metalului. Numeric reprezintă Kg/mm^2. Ex. de durități Brinell:

Ca	Sn	Al	Cu	Mn	Re	V
0,015	4,2-5,2	16-20	37-42	210	250	264 Kg/mm^2

In alte metode de măsurare a durității (Vickers, Rockwell) bila de oțel se înlocuiește cu un vîrf de piramidă pătrată din diamant sau con de diamant. Măsurîndu-se urma lăsată cu un microscop special și cu ajutorul unor tabele, se determină duritatea metalului încercat. Cu ajutorul acestor aparate se studiază aliajele foarte dure (Cr, Co).

Duritatea metalelor se mai poate exprima și după scara mineralogică a lui Mohs. Metalele de la extremitățile sistemului periodic au duritate mai mică, iar V, Nb, Ta,W, Re, Ir sînt cele mai dure. Deformările produse metalelor de forțe exterioare, pot fi elastice, adică dispar după îndepărtarea sarcinei și pot fi plastice sau permanente. La deformarea elastică se modifică distanța între atomii rețelei cristaline, dar revine la starea inițială. La deformarea plastică, unele părți ale cristalului se deplasează în raport cu alte părți și rămîn deformate, deci nu mai revin după încetarea acțiunii care le-a provocat. Elasticitatea și plasticitatea cresc la încălzire, de aceea metalele se prelucrează mai ales la cald.

<u>Maleabilitatea</u> este proprietatea pe care o au metalele de a putea fi trase în foi (laminarea) la o temperatură mai joasă decît punctul lor de topire. Maleabilitatea depinde de structura cristalină a metalelor, cele mai maleabile sînt metalele cristalizate în sistemul cubic cu fețe centrate sau hexagonal compact. In ordine descrescîndă, cele mai maleabile metale sînt: Au, Ag, Pt, Cu, Sn, Pb, Zn, Al, Fe.

<u>Ductibilitatea</u> este proprietatea metalelor de a putea fi trase în fire. Dacă metalele sînt maleabile și tenace, ele sînt și ductile. Cele care prezintă numai una din aceste proprietăți nu

sînt ductile (Pb, oţelul călit). De obicei cu cît ductibilitatea creşte cu atît duritatea metalului scade.

<u>Trefilarea</u> este operaţia de tragere în fire a unui metal printr-o filieră. Trefilarea se execută de obicei la rece, ulterior firul este supus unui tratement termic.

<u>Tenacitatea</u> unui metal este rezistenţa la tracţiune pînă în momentul ruperii. Tenacitatea se manifestă la întindere, compresiune, torsiune, încovoiere. Metalele care au tenacitate mică sînt fragile sau casante (Sb, Bi).

Metalele cu structură monocristalină (cu planurile reţelei echivalente riguros paralele) sînt mult mai moi, mai ductile, dar mai puţin rezistente la rupere, decît metalele cu structură policristalină. La ruperea prin tracţiune a unui monocristal se formează suprafeţe lucii, care sînt chiar planurile paralele de atomi ale reţelei. Planurile paralele de atomi (planuri de clivare sau alunecare) existente pe întinderi mari, se pot uşor deplasa unele faţă de altele şi tocmai acestui fenomen se datoreşte ductibilitatea mare a monocristalelor. Monocristalele metalice sînt <u>anizotrope</u>, adică nu se deformează cu aceeaşi uşurinţă în toate direcţiile.

Metalele obişnuite cu structură policristalină sînt aproape <u>izotrope</u>, adică au proprietăţi aproape identice în toate direcţiile.

Proprietatea fizică a unor metale de a se deforma cît mai puţin sub acţiunea unor forţe exterioare relativ mari, se numeşte <u>rigiditate</u>.

<u>Compresibilitatea</u> este micşorarea volumului la creşterea presiunii exterioare. Metalele alcaline sînt cele mai compresibile, iar metalele din grupa a VIII-a cele mai puţin compresibile.

PROPRIETATILE FIZICE ALE METALELOR

<u>Căldura latentă de topire</u> este cantitatea de căldură absorbită de 1 g de substanţă pentru a trece din stare solidă în stare lichidă (topire) şi se exprimă în cal./g. Exemple:

Al	Fe	Cr	Na	K	Pb	
79,6	65,65	32	31,7	15,7	5,86	cal./g

(Căldura latentă de topire) x (masa atomică) = căldura atomică de topire exprimată în Kcal/at. g.

Temperatura de topire a metalelor este cuprinsă între -38,84 °C pentru Hg şi 3410 °C pentru W.

Metalele uşor fuzibile sînt Hg, Cs, Ga, In, Sn, Pb, iar metalele greu fuzibile, cele mai refractare sînt Ti, Zr, Hf, V, Nb, Ta, Mo, W, Re, Ru, Rh, Os, Ir, Pt.

Temperatura de topire în °C a unor elemente metalice

I a	II a	V b	VI b	VII b	I b	II b
K(63,5)	Ca(845)	V(1715)	Cr(1700)	Mn(1247)	Cu(1083)	Zn(420)
Rb(39)	Sr(757)	Nb(2420)	Mo(2600)	-	Ag(960)	Cd(320)
Cs(28,5)	Ba(710)	Ta(3010)	W(3400)	Re(3150)	Au(1063)	Hg(-39)

Căldura latentă de vaporizare este cantitatea de căldură necesară pentru ca 1 g de metal topit să treacă în stare de vapori, Se exprimă în cal/g sau Kcal/at.g

Temperatura de fierbere a metalelor variază de la 357 °C pentru Hg pînă la 5930 °C pentru W, la presiune normală.

Căldura specifică este cantitatea de căldură necesară pentru 1 g de substanţă spre a-i ridica temperatura cu 1 °C. Căldura specifică diferă de la metal la metal, variază cu temperatura şi este invers proporţională cu masa atomică.

Dilatarea termică la metale depinde de volumul atomic şi de aceea este diferită de la metal la metal. Metalele alcaline se dilată mult, iar cele din grupa a VIII-a se dilată puţin.

Conductibilitatea termică este fenomenul de transmitere a căldurii în masa metalului, de la atom la atom, prin vibraţia lor şi a electronilor din benzile de conductibilitate, fără deplasare de masă. Conductibilitatea termică specifică sau conductivitatea termică, se măsoară prin cantitatea de căldură ce se propagă în timp de o secundă printr-un cm^3 de metal, la încălzirea cu 1 °C. Se exprimă în $cal \cdot cm^{-1} \cdot s^{-1} \cdot grad^{-1}$. In general, conductibilitatea termică scade cu ridicarea temperaturii.

Variaţia conductibilităţii termice în funcţie de temperatură

	0^oC	100^oC		0^oC	100^oC
Ag	1,00	0,992	Fe	0,21	0,151
Cu	0,94	0,908	Ni	0,142	0,138
Au	0,75	0,703	Pb	0,08	0,08
Al	0,55	0,492	Hg	0,0148	0,0190

Conductibilitatea electrică se datoreşte electronilor din benzile de conducţie ale metalelor. Aceşti electroni transmit electricitatea prin metal fără transfer de substanţă şi fără schimbări chimice. Metalele sînt conductori de ordinul I, ce opun o rezistenţă mică la trecerea curentului electric. Conductibilitatea metalelor este de sute de mii de ori mai mare decît aceea a electroliţilor, care are loc cu transfer de substanţă.

Conductibilitatea electrică specifică sau conductivitatea electrică depinde de concentraţia electronilor liberi din benzile de conducţie şi de aceea, diferă de la metal la metal. Conductibilitatea electrică a metalelor scade pe măsură ce creşte temperatura (invers ca la electroliţi) datorită vibraţiilor din ce în ce mai puternice a nucleelor (ionilor) din nodurile reţelei cristaline, care fac ca electronii să se deplaseze mai greu şi unda electrică să se transmită mai încet.

Supraconductibilitatea . Cea mai mare conductibilitate electrică a metalelor se manifestă la temperatura de 0^oK, deoarece în această condiţie vibraţiile atomilor încetează sau devin extrem de mici ca amplitudine, iar matalele nu mai opun rezistenţă la trecerea curentului, unele din ele devin supraconductibile.

Rezistenţa specifică (rezistivitatea) depinde de natura metalului şi reprezintă rezistenţa unui conductor cu lungime de 1 m şi secţiune 1 mm^2 la temperatura de 0^oC. Se notează cu ρ = rezistivitate

Conductanţa metalului este inversul rezistenţei şi se exprimă în ohmi (ohmi . cm^{-1}).

Cu cît ρ este mai mic cu atît metalul este mai bun conductor electric.

Rezistenţa electrică specifică a cîtorva metale

metalul:	Ag	Cu	Au	Al	W	Zn
$\rho \cdot 10^6$ la 0^oC	1,47	1,692	2,44	2,63	4,91	5,75
metalul:	Fe	Cr	V	Ba	Hg	Bi
$\rho \cdot 10^6$ la 0^oC	8,8	13	20,9	60	94,07	101

Proprietăţile magnetice ale metalelor. Sub acţiunea unui cîmp magnetic orice substanţă îşi manifestă proprietăţile sale magnetice, adică sub influienţa forţei cîmpului tinde să se deplaseze. In acest caz sînt posibile două situaţii; substanţa este respinsă în cîmpul magnetic neomogen spre regiunile densităţilor mici a liniilor de forţă, sau substanţa este atrasă în regiunea de densitate maximă a liniilor de forţă. In primul caz, se spune că substanţa din care este format corpul este diamagnetică, în al doilea caz, substanţa este paramagnetică. Dintre metalele paramagnetice menţionăm Al, Ti, V, Cr, Mn.

O altă categorie de substanţe care manifestă un paramagnetism deosebit mai accentuat. sînt atrase spre unul din polii magnetului. Aceste proprietăţi se manifestă îndeosebi la Fe, Co, Ni şi de aceea ele se numesc substanţe feromagnetice.

Feromagnetismul metalelor dispare brusc, cînd metalul este încălzit peste o anumită temperatură, numită punctul Curie; 769^oC la Fe, 1075^oC la Co, 356^oC la Ni.

PROPRIETATILE CHIMICE SI ELECTRICHIMICE ALE METALELOR

Proprietăţile chimice ale metalelor depind de configuraţia electronică a atomilor lor.

Metalele se caracterizează prin electropozitivitate, adică prin tendinţa de a pierde electronii lor din stratul periferic, transformîndu-se în ioni electropozitivi. Pierzînd electronii, metalele au caracter reducător.

Prin combinarea metalelor cu oxigenul, iau naştere oxizi bazici, Există însă şi oxizi metalici cu carcater amfoter, (Al_2O_3).

Seria de activitate a metalelor. S-a observat că unele metale pot lua locul altor metale din soluţiile sărurilor lor.

Pe baza comportării diferite a metalelor, Beketov a întocmit

seria de activitate a metalelor, care-i poartă numele:
K, Na, Ca, Mg, Al, Mn, Zn, Cr, Fe, Ni, Sn, Pb - H - Cu, Bi, Sb, Hg, Ag, Pt, Au.

Metalele cedează cu atît mai ușor electronii de valență, cu cît sînt situate mai la stînga hidrogenului, transformîndu-se în ioni; metalul acceptă cu atît mai ușor electroni, transformîndu-se din ioni în atomi cu cît este mai la dreapta hidrogenului.

Oxidarea metalelor este cu atît mai energică, cu cît sînt așezate mai la stînga hidrogenului, De ex. K, Na. Ca se oxidează în aer la temperatură obișnuită; metalele din dreapta hidrogenului, Cu, Hg se oxidează în aer numai în urma unei încălziri puternice, iar ultimele metale, Ag, Pt,Au nu se oxidează în aer nici la temperatură înaltă. Datorită acestui fapt, Ag,Pt și Au se mai numesc și metale inoxidabile (prețioase). Metalele așezate în stînga H îl pot înlocui pe acesta din compuși; K, Na și Ca pot înlocui H din apă chiar la temperatura obișnuită; Mg descompune apa numai la 100°C Fe descompune apa numai la incandescență; metalele așezate în dreapta H, nu-l pot înlocui, deoarece atomii acestor metale pierd mai greu electronii decît atomii de H. De ex. Cu,Ag,Pt și Au nu descompun apa.

Comportarea metalelor față de acizi este analogă. Metalele din stînga H reacționează cu acizii diluați, punînd în libertate H, metalele din dreapta H sînt atacate numai de acizii concentrați (azotic, sulfuric) în timp ce Pt și Au nu sînt atacate de nici un acid.

Comportarea metalelor față de halogeni ne arată că metalele se combină direct cu halogenii, formîndu-se halogenuri, metalele alcaline dînd dovadă de cea mai mare energie de combinare; K reacționează exploziv cu Cl, în timp de Pt și Au sînt clorurate numai de apa regală.

Cu excepția Au toate metalele se combină cu sulful,dînd sulfuri.

<u>Proprietățile electrochimice</u>. <u>Seria tensiunilor electrochimice</u>

Activitatea chimică a metalelor poate fi apreciată și după valoarea potențialului singular al electrodului, adică după diferen-

ţa de potenţial care se stabileşte între un metal şi soluţia uneia din sărurile sale. In practică, nu se măsoară potenţialul singular de electrod al metalului, ci se determină diferenţa de potenţial între doi electrozi metalici diferiţi cufundaţi în soluţiile sărurilor lor.

Intrucît nu există nici o metodă prin care să se măsoare valoarea absolută a potenţialului unui singur electrod, s-a ales în mod arbitrar ca punct zero, potenţialul electrodului standard (normal) de hidrogen, la 25°C. Un electrod normal de hidrogen este format dintr-o lamă sau fir de platină platinat (acoperit cu pulbere fină de platină), introdusă într-o soluţie normală de acid (HCl sau H_2SO_4) şi saturată cu hidrogen prin barbotare continuă cu hidrogen gazos în jurul electrodului de platină, la o presiune de o atmosferă. Electrodul de platină însăşi nu participă la reacţie, ci înlesneşte numai schimbul sarcinilor după următoarea ecuaţie:

$$1/2\ H_2 \rightleftharpoons H^+ + e^- \quad \text{sau} \quad H_2 \rightleftharpoons 2\ H^+ + 2e^-$$

Potenţialul normal (potenţial standard) se defineşte c_ acel potenţial pe care-l primeşte metalul la 25°C, cînd se află într-o soluţie a ionilor săi de concentraţie normală (sau de activitate 1)

Valoarea potenţialului electrochimic este redată exact prin formula lui Nernst

$$E = -\frac{RT}{nF} \cdot \ln \frac{P}{p}$$

în care F = 1 Faraday şi reprezintă cantitatea de electricitate transportată de un ion gram monovalent.

n = numărul sarcinilor electrice

P = tensiunea de dizolvare a metalului

p = presiunea osmotică a ionilor, care acţionează contrar cu tensiunea de dizolvare şi este proporţională cu concentraţia (activitatea) cationilor.

Dacă $P > p$, presiunea este mai mare decît 1, metalul considerat nu este nobil şi potenţialul său este negativ (log fracţiei este atunci pozitiv).

Dacă $P < p$, logar[illegible] fracţiei P/p devine negativ, potenţialul este pozitiv şi metalul este nobil.

Deoarece în soluții diluate presiunea osmotică a ionilor este proporțională cu concentrația "C", iar tensiunea de dizolvare este constantă, formula lui Nernst se poate scrie:

$$E = \frac{RT}{nF} \ln P + \frac{RT}{nF} \ln C = E_0 + \frac{0,0002\ T}{n} \log C$$

în care E_0 este tocmai potențialul normal. Valorile lui E_0 au semnul minus pentru metalele nenobile (cele aranjate înaintea H) și semnul plus pentru valorile E_0 ale metalelor nobile.

In tabelul de mai jos sînt redate în ordinea mărimii, potențialele normale, E_0 în volți, ale celor mai importante metale măsurate la 25°C, în soluții normale ale ionilor metalici respectivi.

Red.	Ox. + e	E_0V	Red.	Ox. + e	E_0V
K	$K^+ + e$	-2,92	Ni	$Ni^{2+} + 2e$	-0,25
Ca	$Ca^{2+} + 2e$	-2,76	Sn	$Sn^{2+} + 2e$	-0,25
Na	$Na^+ + e$	-2,71	Pb	$Pb^{2+} + 2e$	-0,13
Mg	$Mg^{2+} + 2e$	-2,40	H_2	$2H^+ + 2e$	0,00
Al	$Al^{3+} + 3e$	-1,69			
Mn	$Mn^{2+} + 2e$	-1,10	Sb	$Sb^{3+} + 3e$	+0,10
Zn	$Zn^{2+} + 2e$	-0,76	Bi	$Bi^{3+} + 3e$	+0,22
Cr	$Cr^{3+} + 3e$	-0,51	Cu	$Cu^{2+} + 2e$	+0,35
Fe	$Fe^{2+} + 2e$	-0,44	Ag	$Ag^+ + e$	+0,81
Cd	$Cd^{2+} + 2e$	-0,40	2Hg	$Hg^{2+} + 2e$	+0,86
Co	$Co^{2+} + 2e$	-0,29	Au	$Au^{3+} + 3e$	+1,38
			Pt	$Pt^{2+} + 2e$	+1,60

Potențialele normale E_0 reprezintă și o măsură a forței de reducere, respectiv de oxidare în sistemele redox corespunzătoare. Cu cît elementul considerat se află mai departe înaintea H cu atît potențialul său normal are o valoare negativă mai mare și acțiunea sa reducătoare este mai puternică. Invers, cu cît elementul consi-

derat se află mai departe după hidrogen, cu atît potențialul său normal are o valoare pozitivă mai mare, deci acțiunea sa oxidantă este mai puternică.

La începutul seriei tensiunilor electrochimice se găsesc metalele nenobile, ușor oxidabile; spre sfîrșitul seriei, după H, se află metalele nobile, greu oxidabile.

COROZIUNEA METALELOR

Coroziunea chimică. Procesele de distrugere a metalelor în urma interacțiunii chimice sau electrochimice cu mediul înconjurător se numește coroziune.

Diferiții agenți de coroziune (aer, apă, O_2, SO_2, H_2S, CO_2, halogeni, oxizi de azot, sulf, acizi, baze, săruri) pot acționa independent, dar mai ales concomitent cîte doi sau mai mulți.

Coroziunea chimică duce la formare de oxizi, sulfați bazici, sulfuri, carbonați bazici, etc.

Metalele și în mod deosebit fierul, care conține diferite impurități, sînt mult mai ușor supuse coroziunii. Metalele compacte ca Al, Cr, Co, Fe, Ni, în stare chimic pură sînt stabile în aer, deoarece la suprafața lor se formează o pojghiță de oxid dură, elastică, transparentă și foarte aderentă. Această pojghiță de oxid care uneori aproape că nu se observă, ferește metalul compact de coroziune.

Coroziunea electrochimică. La suprafața metalelor neomogene se găsesc unele porțiuni mai active și altele mai puțin active, iar coroziunea se poate explica și printr-un proces electrochimic. Coroziunea electrochimică este des întîlnită la lucrările dentare confecționate din aliaje, deoarece în mediul bucal se realizează adesea condițiile necesare unei asemenea coroziuni. Datorită componenților săi, saliva este un electrolit care asigură conductibilitatea electrică în mediul bucal. Pe de altă parte, cînd se găsesc la aceeași persoană lucrări metalice apropiate și confecționate din metale cu potențiale normale de electrod diferite, se creiează ușor condiția de constituire a unei pile electrice. Ex. în cazul sudurii de argint a lucrărilor de wipla, etc.

Coroziunea electrochimică poate să apară datorită structurii

neomogene la suprafaţa lucrărilor metalice (confecţionate din metal pur sau aliaj). De asemenea coroziunea electrochimică poate surveni la lucrările metalice dentare prost concepute, cu multe regiuni retentive, cînd au loc acumulări de resturi alimentare. In aceste cazuri, se realizează variaţăi de compoziţie a electroliţilor din mediul bucal. Saliva constituie un tip de electrolit, iar în regiunile de acumulare a resturilor de alimente se generează alt tip de electrolit. Datorită variaţiilor de compoziţie a electroliţilor care udă o aceeaşi lucrare metalică, se declanşează uşor coroziunea electrolitică.

Diferenţele de presiune a oxigenului, pe diversele părţi ale aceleiaşi lucrări metalice, pot declanşa un tip similar de coroziune electrolitică, deoarece iau naştere celule galvanice cu activitatea cea mai mare în regiunea care conţine mai puţin oxigen.

Pentru a rezista totuşi la coroziune, se urmăreşte realizarea unei compoziţii de aliaj cît mai adecvată. In acelaşi scop se introduc în aliaj cantităţi apreciabile de aur, platină sau paladium. De asemeni, lucrările confecţionate din aliaje trebuie lustruite cît mai bine.

Pasivitatea metalelor.

In anumite condiţii, unele metale prezintă o rezistenţă neprevăzută faţă de comportarea lor obişnuită, de exemplu Fe, Cr, Al, se dizolvă uşor în acid azotic diluat, dar nu se dizolvă în acid azotic concentrat. După ce au fost introduse în acid azotic concentrat, aceste metale nu se mai dizolvă nici în acid azotic diluat, iar fierul nu mai reduce ionii Cu^{2+} la cupru metalic. La fel se comportă şi oţelurile aliate cu crom, nichel, molibden. Acest fenomen se numeşte pasivitate. La trecerea metalului din starea activă în stare pasivă are loc creşterea potenţialului său normal în sens pozitiv. De exemplu, fierul activ are $E_0 = -0,44$ V, iar la cel pasiv $E_0 = + 1,0$ V, deci, fierul devine aparent mai nobil decît argintul. Pentru explicarea fenomenului de pasivitate s-au emis mai multe ipoteze şi teorii, din care două sînt mai plauzibile: teoria formării peliculelor de oxid şi teoria adsorbţiei.

Protecţia contra coroziunii

Protejarea contra coroziunii se realizează prin:

- acoperirea suprafeţei obiectelor de protejat prin galvanizare (deci electrolitic). In procedeele chimice se realizează pelicule (straturi) subţiri de oxizi (oxidare), fosfaţi (fosfatare) sau de emailuri (emailare). Protecţia se mai poate realiza prin acoperirea metalelor cu un strat de natură organică: lacuri, vopsele, cauciuc, mase plastice.

- schimbarea caracterului coroziv al mediului se face prin metode care folosesc prelucrarea mediului la introducerea în mediu coroziv al unor substanţe numite inhibitori de coroziune, pentru a frîna viteza proceselor de coroziune exercitaţă de acizi.

METALE FOLOSITE IN TEHNICA STOMATOLOGICA.

Dintre metale, un interes deosebit pentru tehnica stomatologică o prezintă metalele, cupru, argint, aur (subgrupa Ib) zinc, cadmiu, mercur (subgrupa II b) precum şi nichelul, paladiu, iridiu şi platina (subgrupa VIII b).

Cupru, argint, aur.

Elementele din această subgrupă sînt electropozitive avînd un caracter reducător mai slab ca elementele grupei Ia şi ca atare se oxidează mai greu (cupru este un metal seminobil, iar argintul şi aurul sînt metale nobile). Ele nu descompun apa, iar hidroxizii lor sînt baze slabe. Sînt metale grele, avînd densitatea mai mare ca 5. Cupru şi argintul pot forma combinaţii mono şi bivalente, iar aurul mono şi trivalente. Ionii de valenţă superioară(Cu^{++}; Ag^{++} şi Au^{+++}) se reduc uşor, manifestînd astfel proprietăţi oxidante. Cu halogenii formează halogenuri monovalente insolubile; de asemenea formează oxizi şi sulfuri insolubile. Manifestă tendinţa de a forma complexi.

Unele proprietăţi fizice ale Cu, Ag, Au.

	Nr at.	Gr at.	Densit $g.cm^{-3}$	Punct t. 0°C	Punct f.0 C	Valenţa
Cupru	29	63,54	8,98	1083	2310	I,II
Argint	47	107,87	10,54	960,5	1950	I
Aur	79	196,96	19,42	1063	2600	III

Cupru (Cu)

Cupru este un metal roşu, rezistent, în stare pură, este un excelent conductor de căldură şi electricitate; este relativ moale, maleabil, ductil, şi tenace. Este puţin activ din punct de vedere chimic; nu descompune apa, se oxidează mai greu. Astfel, la temperatura camerii, cuprul nu se combină cu oxigenul din aer (formează însă încet, cu CO_2 şi H_2O din atmosferă un carbonat bazic verzui) Incălzit în aer sau oxigen, se oxidează dînd CuO sau la temperatură înaltă Cu_2O. Cuprul se combină chiar la rece, cu clorul (umed) şi cu ceilalţi halogeni; de asemenea are o mare afinitate pentru sulf şi seleniu. Cuprul nu se dizolvă în acizi diluaţi decît numai în prezenţa oxigenului din aer, ci numai în acizii oxidanţi concentraţi, cum sînt HNO_3 şi H_2SO_4 conform reacţiilor:

$$2\,Cu + O_2 + 2H_2SO_4 = 2CuSO_4 + 2H_2O$$

$$Cu + H_2SO_4 = CuSO_4 + SO_2 + 2H_2O$$

$$3Cu + 8HNO_3 = 3Cu(NO_3)_2 + 2NO + 4H_2O$$

Cuprul nu este atacat de hidroxizi. Formează o serie de aliaje cu nichelul (nichelina şi constantanul) avînd o mare rezistenţă electrică. Cu zincul (alama) cu staniu (bronzul). Cupru are o foarte mare întrebuinţare sub formă de aliaje folosite în stomatologie. Se aliază cu aurul, avînd calitatea de a-l face mai dur şi mai rezistent la abraziune.

Argintul (Ag)

Argintul este un metal alb, moale, mai dens decît cupru şi cu un punct de topire mai coborît. După aur, este cel mai ductil dintre metale. Dintre toate metalele, argintul are cea mai mare conductibilitate calorică şi electrică. Argintul nu se combină direct cu oxigenul, dar dizolvă în stare topită cantităţi destul de mari de O_2 pe care îl elimină, la solidificare, cu atîta violenţă încît aruncă stropi metalici. Din cauza aceasta, argintul curat nu se poate turna în forme, dar se pot prelucra aliajele de argint. Argintul are o mare activitate pentru sulf. Hidrogenul sulfurat înegreşte superficial argintul, prin formare de Ag_2S. Halogenii liberi se combină încet, la temperatura camerii cu argintul. Argintul nu se dizolvă în soluţiile diluate ale hidracizilor, dar se disolvă puţin în acid clorhidric concentrat. Acizii oxidanţi, de exemplu H_2SO_4

concentrat şi HNO_3 chiar diluat, dizolvă argintul cu degajare de SO_2 respectiv NO

$$2Ag + 2H_2SO_4 = Ag_2SO_4 + SO_2 + 2H_2O$$

$$3Ag + 4HNO_3 = 3AgNO_3 + NO + 2H_2O$$

Hidroxizii alcalini topiţi nu atacă argintul. Singur nu se poate folosi în stomatologie, deoarece avînd o afinitate mare faţă de compuşii sulfuroşi din cavitatea bucală, devine mat şi de culoare neagră. In tehnica stomatologică este folosit ca aliaj cu aurul (în proporţie de 10 ÷ 14 %) sau ca amalgam. Alierea cu aurul este justificată de faptul că se măreşte duritatea materialului, însă se micşorează maleabilitatea şi ductibilitatea aurului. Aliajul argint cu aur este folosit la confecţionarea coroanelor cu condiţia ca construcţiile terminale să fie protejate printr-o pătură din metal inalterabil, depusă galvanic, deoarece argintul se corodează la uzaj şi se înegreşte sub acţiunea produşilor sulfuraţi. Cel mai bun metal de acoperire este rodiu.

Aurul (Au)

Aurul curat este galben ca lămîia şi are o duritate mai mică decît argintul (circa 2,5 în scara mineralogică) Este extraordinar de ductil; se pot lamina foiţe cu grosimi de 0,14 microni. Renumele de metal nobil şi-l datoreşte, completei sale inerţii faţă de aer şi apă. Halogenii uscaţi nu reacţionează cu aurul la rece iar fluorul se combină abia la 300 - 400 °C. In acizi oxidanţi (azotic şi sulfuric) atît diluaţi cît şi concentraţi, aurul nu se dizolvă.

Aurul se dizolvă într-un amestec de 3 părţi acid clorhidric concentrat şi o parte acid azotic concentrat numită apă regală, conform reacţiei:

$$Au + (3\ HCl + HNO_3) = AuCl_3 + NO + 2H_2O$$

Aurul pur este prea moale (duritate Brinell 43 Kg/mm^2) pentru a se întrebuinţa la confecţionarea protezelor, de aceea se aliază cu diferite alte metale de exemplu cu cupru cu argintul cu paladiu şi platina (aliaje folosite în tehnica stomatologică) care îi înbunătăţesc calităţile mecanice.

Zinc, cadmiu, mercur.

Zincul (Zn) cadmiu (Cd) şi mercurul (Hg) sînt elemente

ale subgrupei II b care se caracterizează prin puncte de topire şi de fierbere joase, descrescînd de la Zn la Hg. Dintre toate metalele, Hg are punctul de topire şi de fierbere cele mai scăzute, proprietate care se atribuie tendinţei reduse a perechii de electroni de valenţă de a forma legături metalice.

Unele proprietăţi fizice ale Zn, Cd şi Hg

	Nr. at.	Gr.at.	Densit. $g.cm^3$	Punct t. 0^oC	Punct f. 0^oC	Valenţa
Zinc	30	65,37	7,14	419,4	907	II
Cadmiu	48	112,40	8,64	320,9	767	II
Mercur	80	200,59	13,55	-38,89	356,9	I, II

In contact cu aerul şi la temperatură obişnuită, elementele din această subgrupă nu se alterează; la temperatură mai ridicată, Zn şi Cd ard cu formare de oxizi de tipul MeO care sînt aproape insolubili în apă şi uşor solubili în acizi cu formarea sărurilor respective.

Hidroxizii, de tipul $Me(OH)_2$, se obţin prin tratarea sărurilor metalelor respective cu hidroxizi puternici; hidroxidul de mercur este nestabil putîndu-se transforma în oxid chiar în timpul formării lui, iar hidroxidul de zinc are un caracter amfoter.

Sărurile metalelor din această subgrupă sînt în majoritate solubile în apă.

Zincul (Zn) este un metal cenuşiu albăstrui; în timp dispare luciul formîndu-se un strat de ZnO protector. La temperatură obişnuită este destul de casant. Incălzit la 100 - 150°C devine maleabil; iar peste 200°C este atît de sfărîmicios încît se poate măcina în pulbere fină. Zn arde cu flacără luminoasă dînd ZnO. Nu reacţionează cu apa la rece, dar încălzit pînă la roşu, Zn descompune vaporii de apă, trecînd în ZnO. Potenţialul de oxidare al Zn fiind însă puternic pozitiv. Se dizolvă uşor în acizi cu dezvoltare de H_2 şi în hidroxizi alcalini dînd hidroxizincat

$$Zn^0 + 2\ HCl = ZnCl_2 + H_2^0$$
$$Zn + NaOH + 2\ H_2O = Na[Zn(OH)_3] + H_2$$

Zincul metalic reacţionează cu halogenii la rece, iar cu H_2S

formează un strat protector de ZnS.

In laborator şi în industrie, Zn se utilizează ca agent reducător. Incorporat în metale nobile, le conferă rezistenţă, dar le face şi casante. In stomatologie Zn este folosit la obţinerea unor aliaje (în care Zn intră în cantităţi mici).

Cadmiu (Cd) se aseamănă foarte mult cu Zn. Deosebirile se datoresc caracterului său mai puţin electronegativ, fiind precipitat din soluţiile sărurilor sale de către Zn. Cadmiu se dizolvă în acizi (foarte uşor în HNO_3) dar nu se dizolvă în hidroxizi alcalini, spre deosebire de Zn. Este stabil la temperatură obişnuită, se aprinde la încălzire şi arde cu fum brun formînd CdO. Cadmiu este folosit la obţinerea aliajelor uşor fuzibile, utilizate în tehnica stomatologică la lipituri. In aceste aliaje el are rol de a scădea punctul de topire şi a mări fluiditatea.

Mercurul (Hg) sau hidrargirum, este singurul metal lichid la temperatura camerei. Are culoare albă strălucitoare ca Ag, dar este volatil chiar la temperatura obişnuită şi vaporii săi sînt foarte toxici. Hg este slab conducător de căldură şi electricitate. In aer umed, mai ales Hg impur, se acoperă cu un strat subţire de oxid mercuros negru (Hg_2O). Incălzit în prezenţa aerului, formează oxidul roşu de mercur (HgO) care se descompune la o temperatură mai ridicată. Hg reacţionează cu Cl chiar la temperaturi scăzute. Prin frecare într-un mojar cu sulful, formează HgS - neagră.

Mercurul se dizolvă în acizi oxidanţi (HNO_3, H_2SO_4) la cald, şi în apă regală. Este precipitat din soluţiile sărurilor sale de toate metalele care se află înaintea lui în seria tensiunilor electrochimice. Manifestă tendinţa de a forma combinaţii complexe. Formează doi ioni: mercuros (-Hg-Hg-) şi mercuric (-Hg-) adică Hg_2^{2+} şi Hg^{2+}. Toate sărurile solubile sînt toxice. Cu alte metale formează amalgame (lichide, moi, solide, cristalizate) după natura şi cantitatea metalului străin. Amalgamarea se produce prin simplu contact la rece al metalelor cu Hg şi are loc cu degajare de căldură. In mare măsură, amalgamele sînt folosite ca materiale pentru obturaţii definitive şi pentru confecţionarea unor modele cu duritate mare. Amalgamele sînt utilizate în mare măsură în terapia dinţilor cariaţi, datorită proprietăţilor deosebite pe care le au.

Metale din grupa a VIII-a a sistemului periodic.

Această grupă este formată din nouă elemente. Primele trei elemente ale grupei a VIII-a fierul (Fe), cobaltul (Co) şi nichelul (Ni) prezintă o asemănare foarte accentuată între ele, constituind familia fierului. In mod asemănător, celelalte şase elemente din grupă ruteniul (Ru), rhodiul (Rh), paladiul (Pd), osmiul (Os), iridiul (Ir) şi platina (Pt) care se găsesc în natură împreună, prezintă numeroase proprietăţi comune, constituie familia metalelor platinice.

Unele proprietăţi fizico-chimice ale grupei a VIII-a

	Nr. at.	Gr.at.	Densit. $g.cm^3$	Punct t.0^0C	Punct f.0^0C	Valenţa
Fier	26	55,847	7,86	1528	2735	II,III
Cobalt	27	58,933	8,83	1490	3100	II,III
Nichel	28	58,71	8,90	1452	2840	II
Ruteniu	44	101,07	12,30	cca2400	cca4200	IV
Rodiu	45	102,90	12,42	1966	cca3900	III
Paladiu	46	106,4	12,03	1555	3170	II
Osmiu	76	190,2	22,7	cca2700	cca4600	VI, VIII
Iridiu	77	192,2	22,65	2454	4500	III, IV
Platina	78	195,09	21,45	1774	3800	II,IV

Toate elementele acestei grupe au caracter metalic, luciu caracteristic alb cenuşiu, calităţi mecanice superioare, puncte de topire şi de fierbere ridicate.

Duritatea (în scara Mohs) destul de ridicată, scade în fiecare triadă odată cu creşterea numărului de ordine.

Afinitatea pentru oxigen scade la aceste elemente de la stînga spre dreapta, fiind cea mai mare la Fe, Ru,Os şi cea mai mică la Ni, Pd şi Pt; aceste trei elemente formează asffel o trecere spre elementele din grupa I-a vecină, Cu, Ag,Au.

Toate au un caracter de metal nobil mai mult sau mai puţin pronunţat. Paralel cu scăderea afinităţii pentru oxigen, creşte afinitatea pentru sulf. Aproape toate elementele grupei a VIII-a for-

mează sulfuri stabile, apropiindu-se prin aceasta de elementele grupei I şi II.

Cu excepţia fierului, ruteniului şi osmiului, aceste elemente nu formează oxizi oxigenaţi caracteristici. Hidroxizii acestor elemente manifestă un caracter slab bazic, slab acid sau amfoter.

Absorb cantităţi însemnate de hidrogen pe care-l activează. Formează uşor aliaje.

Fierul (Fe) pur este un metal alb, lucios, de duritate relativ mică(4,5). Afinitatea fierului pentru oxigen este mare. In aer umed fierul rugineşte trecînd în oxihidroxid, FeO(OH). In acizi diluaţi fierul se dizolvă uşor, degajînd hidrogen şi dînd săruri feroase.

Tratat cu acizi concentraţi, fierul arată adesea un fenomen de pasivitate. Nu este întrebuinţat în stare pură, ci sub formă de aliaje cu carbonul, nichelul, cromul etc. In tehnica stomatologică se folosesc aliaje de oţel inoxidabile, de tip wiplă. Ele prezintă avantajul că sînt bine tolerate în gură, în acelaşi timp sînt foarte ieftine.

Nichelul(Ni) Nichelul este un metal alb cenuşiu, lucios, relativ moale (3,8) în scara Mohs) rezistent şi ductil.

Este feromagnetic, mai slab însă decît fierul. Conduce relativ rău curentul electric (cca. 14% din conductibilitatea Ag).

Faţă de aer şi apă, la temperatură mijlocie, nichelul arată o rezistenţă mult mai mare decît fierul. De asemenea este mai rezistent decît acest metal faţă de acizi diluaţi. Ni se dizolvă în HNO_3 diluat, în timp ce faţă de HNO_3 concentrat arată aceeaşi pasivitate ca şi fierul. Faţă de halogeni şi sulf, la temperatură ridicată, reacţionează energic. Din cauza pasivităţii sale, Ni se utilizează pentru fabricarea de obiecte rezistente la coroziune (alait de multe ori cu cupru). Intră de asemenea în proporţie de 1 - 38 % în compoziţia aliajelor folosite în tehnica stomatologică,de tip crom-cobalt, conferind aliajului o mai bună ductibilitate.

Paladiul (Pd) Este un metal alb cenuşiu, lucios, puţin ductil şi puţin maleabil, greu fuzibil. Absoarbe cantităţi însemnate de hidrogen şi oxigen. Se dizolvă,la cald, în acid azotic concentrat.

$$Pd + 4\ HNO_3 = Pd(NO_3)_2 + 2\ NO_2 + 2\ H_2O$$

De asemenea Pd se dizolvă în H_2SO_4 conc. şi în apă regală.

Paladiu nu are întrebuinţare în stare pură, în schimb intră în compoziţia unui număr de aliaje, alături de Au, Ag şi uneori Pt. Paladiu intră în proporţie de 25 % în aliajele cu Ag (numite PALLIAG) folosite în locul aliajelor cu Au. Adăugat chiar în cantităţi mici, deschide mult culoarea aliajelor de aur. Pd măreşte maleabilitatea şi ductibilitatea, ridicînd în acelaşi timp duritatea şi punctul de topire al aliajului de aur. Se utilizează la confecţionarea instrumentelor chirurgicale în tehnica dentară.

Osmiu (Os). Este cel mai dur şi mai fuzibil din metalele din familia platinei. Este un metal albastru care cristalizează uşor, şi a cărui cristale zgîrie quarţul.

Iridiu (Ir). Este un metal argintiu, foarte dur şi rezistent la acţiunea agenţilor chimici, inclusiv apa regală. Deşi este foarte dur, este totuşi casant. Se aliază cu Au pînă la proporţia de 25% pentru a forma aliaje foarte rezistente la îndoire. Adăugat aliajelor de aur, contribuie şi la formarea unei cristalizări foarte fine.

Platina (Pt). Este un metal alb cenuşiu, greu fuzibil, mai puţin dur ca paladiu, foarte maleabil şi ductil. Absoarbe hidrogenul şi oxigenul. Pt nu este tacată decît de apa regală.

$$3\,Pt + 12\,HCl + 4\,HNO_3 = 3\,PtCl_4 + 4\,NO + 8\,H_2O$$

Poate fi sudată prin încălzire la roşu şi topită într-o flacără oxihidrogenică. Din cauza activităţii chimice foarte mici se foloseşte în construcţia aparatelor electrice, a creuzetelor, în tehnica dentară şi drept catalizator.

Incălzirea platinei în flacără reducătoare este interzisă deoarece în aceste condiţii devine friabilă. Pentru a-i diminua maleabilitatea, se aliază cu cupru, iar pentru a-i creşte rigiditatea la extrem, se aliază cu aurul şi mai ales cu iridiu. Pt aliată cu aurul, măreşte rezistenţa la ruptură şi duritatea aliajului obţinut, ridicînd punctul de topire. Albeşte culoarea aurului şi dă o mare rezistenţă lustrului lucrărilor protetice. Din platină pură se pot realiza coroane confecţionate prin ştanţare precum şi folii laminate foarte subţiri.

ALIAJELE

Aliajele sînt amestecuri omogene obţinute prin topirea a două sau mai multe metale între ele; tot în această grupă se situiază şi produsele obţinute din asocierea metalelor cu nemetalele: C, Si, B, P, As.

Intre metalele care formează aliajul, pot avea loc chiar reacţii chimice în urma cărora iaunaştere compuşi bine definiţi (compuşi intermetalici) ca de ex. AuZn, CuPt, Au_3Zn_5, $SnNa_4$ etc.

De obicei, compuşii intermetalici fac ca aliajul să devină casant.

In formarea aliajelor, se pot prezenta următoarele cazuri:

1. Cînd cele două metale sînt complet solubile, atît în stare solidă cît şi în stare lichidă, formînd o seri continuă de soluţii solide (serii izomorfe) aşa cum este cazul aliajului Cu-Ni. Aliajul 20% Ni şi 80% Cu, numit nichelină şi aliajul cu 40% Ni şi 60% Cu numit constantan, prezintă o rezistenţă electrică mare.

2. Metalele care se aliază sînt solubile în orice proporţie în stare lichidă, iar în stare solidă sînt numai parţial solubile (Cu - Ag). Un caz şi mai simplu este acela al aliajului Ag-Au care formează serii continue de soluţăi solide, în care curba lichidă coincide cu curba solidă. Soluţiile solide avînd aceeaşi compoziţie cu topitura din care provin.

3. Metalele care se aliază sînt solubile în orice proporţii în stare lichidă şi complet insolubilă în stare solidă (Sn - Pb).

Majoritatea metalelor formează însă amestecuri omogene în stare topită, care la răcire se pot comporta în mod diferit.

a) Unele pot rămîne omogene şi după solidificare şi formează aşa numitele soluţii solide, care, privite la microscopul metalografie, se prezintă ca un conglomerat de cristale identice; aceasta este componenta ideală a aliajelor dentare.

b) La altele poate avea loc o separare în două sau mai multe faze solide, iar la microscopul metalografic apar mai multe feluri de cristalite, formate din metalele pure, soluţii solide ale celor două metale şi din combinaţii intermetalice.

In formarea aliajelor, diferitele metale, se pot amesteca

între ele în proporţii variate, aliajele respective obţinute prezentînd puncte de topire sau de solidificare diferite.

Dintre toate aliajele posibile însă, rezultate din amestecarea diverselor metale în proporţii diferite, numai aşa numitul „eutectic" reprezintă aliajul care posedă structura cea mai omogenă, prelucrîndu-se cel mai bine.

Prin eutectic se înţelege aliajul de o anumită compoziţie, care la o anumită temperatură numită „temperatură eutectică", se solidifică în întregime formînd o masă omogenă. Cînd proporţia metalelor care se aliază nu este cea corespunzătoare eutecticului, solidificarea aliajului se face în etape, obţinîndu-se un produs heterogen care prezintă desavantajii mari din punct de vedere a prelucrării mecanice. De cele mai multe ori, este necesar ca după solidificarea topiturii, să se supună aliajele obţinute unor anumite tratamente termice care le imprimă proprietăţi fizice şi chimice deosebite.

Metalele care au tendinţa de a forma aliaje sînt metalele care fac parte din aceeaşi grupă sau subgrupă a sistemului periodic .Ex. Cu + Au, K + Rb, Au + Ag, Mo + W, Ni + Pd, As + Sb, sau metalele care fac parte din subgrupe apropiate Au + Ni, Au + Mn, Au + Pt, Ag + Pd, Cu + Ni.

Dintre aliajele folosite în tehnica stomatologică menţionăm:

Aliajele de aur dentar. Aliajele aurului, se fac datorită faptului că aurul pur este prea moale şi nu rezistă solicitărilor la care sînt supuse piesele protetice în timpul masticaţiei.

Aurul se aliază cu diferite alte metale cu care formează soluţii solide, omogene, îmbunătăţindu-i calităţile mecanice. Astfel:

Aurul	aliat cu	Cupru	dă	aurul	roşu
"	"	Ag	"	"	galben
"	"	Cu+Ag	"	"	gălbui
"	"	Pt	"	"	galben cenuşiu
"	"	Pd+Pt	"	"	alb

Cantitatea de aur fin (pur) dintr-un aliaj se numeşte „titlu" şi se poate exprima în două sisteme de referinţă; fie în carate, fie în g la mie. In sistemul de referinţă în care caratul este unitatea se porneşte de la premiza că aurul fin (100% pur) are 24 carate.

In sistemul de apreciere a cantităţii de aur dintr-un aliaj

în grame la mie, se pornește de la faptul că aurul pur are titlu 1000 ‰. Legătura între cele două sisteme de referință este:

Aur 24 carate	=	aur cu titlu 1000			
" 22 "	=	"	"	916	(916 p Au 84 p Ag sau Cu)
" 20 "	=	"	"	833	(833 p Au 167 p Ag sau Cu)
" 18 "	=	"	"	750	(750 p Au 250 p Ag sau Cu)
" 16 "	=	"	"	666	(666 p Au 334 p Ag sau Cu)

Aurul cu titlul 666 (16 carate) și sub titlul 666 se întrebuințează numai pentru lucrări, adică lucrări cu caracter provizoriu.

Aliajul de aur cu titlul 916 (22 carate) se întrebuințează pentru piesele care cer o mare maleabilitate (confecționarea inelelor, coroanelor din două bucăți). Cînd cantitatea de Cu este mai mare aliajul are o culoare mai roșie și este mai dur; Ag în cantitate mai mare, conferă întregului aliaj o duritate mai scăzută și o culoare mai gălbuie.

Aliajul de aur cu titlul 833 (20 carate). Conține mai mult Cu decît Ag și din această cauză este un aliaj mai dur, indicat în special pentru turnarea diferitelor piese protetice (capace de coroane, coroane turnate, etc). Pentru a-i îmbunătăți și mai mult duritatea și elasticitatea acestui aliaj i se poate adăuga în proporție de 10 -12 % Pt. Aliajul de aur platinat este indicat pentru confecționarea protezelor scheletate, corpuri de punte mai lungi, dispozitive corono-radiculare și coroane parțiale.

Aliajul de aur dentar cu titlul 750 (18 carate). Conține de obicei 83 părți Ag și 167 părți Cu (Cu conferă aliajului soliditate, rezistență și duritate și un grad mai mare de elasticitate). Pentru a-i îmbunătăți și mai mult elasticitatea și duritatea, se poate adăuga aliajului un procent de 10 ÷ 12 % Pt. Aliajul de aur platinat este indicat pentru confecționarea protezelor scheletate, coroane parțiale etc.

Aliajul de aur cu titlul 666 (16 carate) se utilizează numai pentru confecționarea diferitelor lucrări ortodontice cu caracter provizoriu. Pentru anumite piese speciale (știfturi) aliajul de aur poate conține și Iridiu ce-i conferă o mare duritate aliajului. Aliajele de aur dentar pînă la titlul 750 rezistă foarte bine la acțiunea corozivă a mediului bucal.

Aliajele de aur prezintă următoarele caracteristici:

- sînt foarte bine tolerate în cavitatea bucală, cu condiţia ca aliajele să fie omogene;

- pot fi utilizate pentru confecţionarea oricăror piese protetice, deoarece aurul are posibilitatea de a se alia cu diferite metale, obţinîndu-se aliaje cu calităţi mecanice diferite;

- are o mare fluiditate în stare topită, şi o contracţie mică la răcire (maximum 1,5 %), aliajele de aur pătrund în cele mai fine detalii ale tiparului, realizîndu-se piese protetice fine şi rezistente.

Lotul sau lipitura de aur a unei lucrări protetice se face cu aliaje speciale pentru topire denumite loturi. Condiţia esenţială a loturilor de aur este aceea de a se topi la un punct de topire inferior (50 - 100°C) faţă de cel al aliajuuli din care sînt realizate elementele ce urmează să fie unite între ele şi de a curge cu uşurinţă pe suprafaţa acestor piese. Această calitate se obţine adăugînd aliajului destinat o cantitate de cositor şi Zn care să scadă punctul de topire şi Cd pentru a-i mări fluiditatea.

<u>Aliajele de platină cu iridiu</u> (Platină iridiată). Sînt aliaje extrem de dure, puţin maleabile, maleabilitatea scade proporţional cu cantitatea de iridiu aliată la platină. Proporţia merge între 10 - 15 %o putînd ajunge pînă la 20 %o. Aliajul este alb strălucitor, fuzibil la o temperatură ce depăşeşte 1800°C. Se sudează cu suduri de aur şi platină sau cu aur fin.

<u>Aliaje de Ag şi metale preţioase</u>. Sînt constituite dintr-un amestec de proporţii variabile de Ag, Au, Pd şi uneori Pt. Aliajele au o culoare albicioasă şi în general nu se oxidează în mediul bucal, sau se oxidează foarte puţin.

Dintre aceste aliaje mai frecvent utilizate sînt aliajele Pd-Ag în proporţie de 25 % Pd apărînd aliajul de acţiunea dăunătoare a sulfului, dar numai pentru temperatura cavităţii bucale. La temperaturi mai ridicate (200°C) Pd pur se combină cu sulful dînd produşi care schimbă culoarea aliajului şi-i scade rezistenţa.

In afară de Pd şi Ag în aceste aliaje se mai adaugă: Au, în proporţie de 2 - 15 %, pentru a mări rezistenţa aliajului faţă de acţiunea corozivă a mediului bucal şi pentru a mări fluiditatea

aliajului topit; Cu 7 - 9 % pentru a coborî punctul de topire şi pentru a mări duritatea şi elasticitatea aliajului, permiţînd totodată ca prin tratamente termice să poată fi îmbunătăţite calităţile chimice ale aliajului. Mai intră microprocente de Ni, Cr, Co, Mn, Cd, Mg, pentru a îmbunătăţi calităţile mecanice ale aliajului. Pentru a mări rezistenţa la rupere aliajele de Ag- Pd mai conţin Pt 1 - 2 %. Aliajele de Ag- Pd au calităţi foarte asemănătoare aliajelor de aur, putîndu-se executa aceeaşi gamă de lucrări protetice.

Aliajele de Ag - Pd prezintă următoarele caractere:

- corect prelucrate, sînt bine tolerate în cavitatea bucală;
- sînt mai ieftine şi mai economice decît aliajele de aur, avînd o greutate specifică mai mică;
- au condiţii de prelucrare diferite de a celorlalte aliaje, condiţii de care trebuie să se ţină neapărat seama.

Aliajele de Ag - Pd sînt puse în comerţ sub diferite denumiri: Palligg, Pallor, Palorag, Ergo, Alba.

<u>Aliaje din Ag şi metale comune</u>. In care Ag rămîne ca metal de calitate, la care se încorporează Al, Cd, cositor, Bi, pentru a remedia deficienţele Ag ca material de proteze. Acestea îşi găsesc utilizarea doar ca material pentru demonstraţii. In general sînt aliaje avînd culoare albă, nemaleabile, neductile, cu densitatea de două ori mai scăzută decît a Au, greu sudabile, cu punct de fuziune în jur de 900°C.

<u>Aliaje din metale comune</u>.

a) Aliaje pe bază de Cu: bronzurile şi alamele speciale

b) Aliajele pe bază de Fe : oţeluri inoxidabile

c) Aliaje pe bază de Cr- Co : Witalium, Remanit.

Au întrebuinţare în tehnica de ortopedie stomatologică.

a) Aliajele pe bază de Cu sînt aliaje binare în care agentul dominant este Cu. Bronzurile sînt aliajele dintre Cu şi cositor, iar alamele sînt aliaje între Cu şi Zn. In aliajele de Cu şi cositor este asociat şi Al, în acest caz avem de-a face cu bronz de aluminiu; la un aliaj de Cu şi Zn dacă se încorporează Ni obţinem un aliaj de Cu- Ni (maillechort). Unele din aceste aliaje, (bronzurile) ar poseda calităţi suficiente (tenacitate, duritate, rezistenţă) pentru a li

se putea da multiple întrebuinţări în tehnica de ortopedie stomatologică; însă aspectul neplăcut şi în special uşurinţa de a forma cupluri electrolitice, le fac aproape inutilizabile. Placarea cu un strat gros de Au pe cale galvanică, ar putea face să dispară aceste defecte, făcîndu-le apte pentru a înlocui metalele nobile.

b) Aliaje de Fe. Fierul are rol dominant formînd aliaje binare şi aliaje complexe. In aliajele binare se asociază C cu Fe obţinînd oţelurile; dacă această proporţie depăşeşte 1,8 % C obţinem fonta. Oţelurile pot fi ordinare (Fe + C) şi speciale (binare, terţiare sau complexe) în care pot interveni şi alte metale: Ni, Cr, Mn, W, Mo, V sau Si în proporţii variabile. Oţelurile speciale compleze, numite oţeluri inoxidabile, de ex. tip Wiplă, sînt bine tolerate în cavitatea bucală. Trebuie precizat, că pentru oţelurile inoxidabile întrebuinţate în stomatologia ortopedică, este necesar să se folosească numai fierul de tip gama, fără proprietăţi magnetice.

Oţelul de tip Wiplă este un oţel inoxidabil, de culoarea platinei care conţine 0,07 % C, 18 % Cr, 8 % Ni, microprocente de Mn, Mo, Nb, Si, Ti, Tantal, în rest Fe gama. Cromul conferă aliajului caracterul dur, pasivitate faţă de acţiunea oxigenului, deci inoxidabilitate, Ni măreşte maleabilitatea şi rezistenţa aliajului. Temperatura de topire a aliajului de tip Wiplă este în jur de 1400°C. Greutatea specifică 7,25 - 7,85, duritatea Brinell 160 Kg/ mm^2. Aceste aliaje au o contracţie mare la răcire (2,5 %), vîscozitate încă destul de mare în stare topită de aceea, nu se folosesc pentru turnări de precizie. Un alt neajuns al aliajului de oţel inoxidabil, constă în faptul că diferitele părţi ale protezei nu se pot lipi cu un aliaj asemănător compoziţiei Wiplei. Aliajul obişnuit pentru topitură 25 - 30 % Ag se topeşte în jur de 700 - 800°C, temperatură la care Cr şi Fe din Wiplă se pot combina chimic cu C, dînd carbură de Fe şi Cr.

Se pot întrebuinţa ca material pentru confecţionarea coroanelor ştanţate şi a plăcilor ştanţate.

Caracterele aliajului tip Wiplă: sînt bine tolerate în cavitatea bucală, sînt foarte ieftine, se prelucrează destul de uşor (mai greu decît aliajele de Au), au un coeficient mare de contracţie cînd trec din starea lichidă în stare solidă (2,5 %), în stare topită nu sînt

suficient de fluide pentru a pătrunde cu ușurință în porțiunile foarte subțiri ale tiparului; din cauza coeficientului mare în contracție și a vîscozității crescute în stare topită, nu se pot realiza turnări de precizie.

Se pot întrebuința ca material pentru confecționarea coroanelor ștanțate, a corpurilor de punte, croșetelor și a plăcilor ștanțate. Sîrma de Wiplă are o elasticitate corespunzătoare pentru a se confecționa croșete de ancoraj elastic; din cauză că nu există un aliaj de lipitură corespunzător, lipitura constituie totdeauna punctul slab al lucrărilor protetice confecționate din Wiplă. Au de asemenea un coeficient de rezistență la abraziune foarte ridicat, ceea ce în multe cazuri este un desavantaj.

c) Aliaje inoxidabile cu Cr, Co.

Compoziția aliajelor crom-cobalt:

Cr 15 - 30%	Mo 5 - 18%	Mg max.5 %
Co 1 - 64%	Si 1 - 4 %	W 4 %
Ni 4 - 55%	C 0,2-0,4 %	Al 7 %
		Be 2 %

Elementele de bază sînt: Co și Mo care măresc duritatea și rezistența aliajului; Cr conferă pasivitate față de oxigen; Mn și Al măresc fluiditatea aliajului în stare topită; Be coboară punctul de topire, contribuind la formarea unor cristale fine și la creșterea rezistenței la rupere.

Caracterele aliajelor de crom-cobalt: sînt perfect inoxidabile, rezistente la acțiunea celor mai puternici oxizi, au puncte de topire între 130C - 1500°C fiind foarte fluide în stare topită, au o mare duritate 180 - 340 Kg/mm^2 (după Brinell) de aceea sînt foarte greu de prelucrat prin șlefuire. Duritatea mare a aliajelor de Cr-Co, la care se adaugă și elasticitatea, mai mare decît a aliajelor de Au, permit confecționarea unor piese protetice fine și rezistente, așa cum sînt protezele scheletate.

Aliajele de Cr-Co sînt atacate de Cl și de aceea nu trebuie să se folosească produse cu clor (de ex. HCl) pentru curățirea de oxizi a protezelor metalice.

PORTELANUL DENTAR

Masele ceramice care se folosesc în prectica dentară, trebuie să aibă calităţi deosebite, pentru a oferi lucrărilor o suprafaţă densă, netedă şi strălucitoare.

Pentru confecţionarea protezelor fixe, porţelanul rămîne elementul fizionomic care întruneşte cele mai multe calităţi. Elementul principal al unui porţelan,de orice tip este feldspatul.

Feldspatul este un alumino-silicat de $K(K_2OAl_2O_3.6\ SiO_2)$.

Prin fluiditatea sa, are o acţiune lichefiantă asupra maselor de ceramică, de unde şi-a căpătat numele de fondant. Feldspatul oferă porţelanului un plus de rezistenţă prin umplerea spaţiilor interstiţiale, ceea ce duce la obţinerea unui porţelan dur. Pe lîngă aceasta, el dă porţelanului o fuzibilitate accentuată şi o translucididitate marcată. Feldspatul nu are punct net de topire, dar începe a se înmuia la aproximativ 1100°C. La 1300°C devine vîscos. Feldspatul trece prin mai multe faze de preparare, începînd cu fărîmiţarea brută, îndepărtarea impurităţilor, fărîmiţarea fină, curăţirea cu magneţi etc.

Un alt component al porţelanului este cuarţul, un bioxid de Si SiO_2 cristalin, cu punct de topire de aproximativ 1700°C.

Cuarţul în masa ceramică, are rolul de a creşte volumul la temperaturi înalte, acţionînd astfel în sens contrar componentelor argiloase, care determină scăderea volumului pe măsură ce creşte temperatura.

In compoziţia porţelanurilor dentare mai intră şi caolinul silicat bazic de Al cu compoziţia $Al_2O_3.2SiO_2.2H_2O$, care în natură se găseşte atît în formă cristalină cît şi amorfă. Se topeşte la 1800°C; amestecat cu apa, caolinul formează o pastă uşor maleabilă.

In final, masa dento-ceramică rezultă din combinarea particulelor de; cuarţ 10 -25 %, feldspat 70 -80 %, caolin 2 -3 % şi fondanţi (care micşorează punctul de topire al amestecului) ca: borax, carbonaţi de Na, K sau de Ca. Se mai adaugă şi oxizi metalici sau metale pentru obţinerea culorilor dorite. Fierul pentru culoarea roşie, Cr pentru verde, Co pentru albastru, Ir pentru negru, Ni pentr cenuşiu, Au pentru purpuriu, Zn pentru alb, Ti pentru galben-maron

Nuanța unei anumite culori depinde de cantitatea de oxid, dar și de modul de ardere, dacă se face în vacuum sau în atmosferă.

La masele dento-ceramice se mai adaugă și substanțe organice ca: amidon, dextrină, zahăr, substanțe care prin înmuierea în apă, determină adeziunea particulelor unele de altele, oferind posibilitatea de modelare. Aceste substanțe organice determină proprietatea masei dento-ceramice de a nu se destrăma după uscare. La temperaturi mari de ardere a porțelanului, substanțele organice ard fără a lăsa reziduuri.

In funcție de utilizare, porțelanul dentar este de trei feluri:

a) porțelan folosit pentru confecționarea dinților artificiali

b) porțelan folosit pentru confecționarea coroanelor dentare și incrustațiilor;

c) porțelan folosit pentru metalo-ceramică.

Compoziția chimică a unor porțelanuri dentare după J.NALLY

Tip de porțelan	Caolin %	Cuarț %	Feld-spat %	Na_2CO_3 %	Borax %	$CaCO_3$ %	K_2CO_3 %
A	4	15	81	-	-	-	-
B	-	29	61	2	1	5	2
C	-	12	60	8	11	1	8

Tipul A, corespunde celui utilizat pentru confecționat dinți artificiali, iar tipul B și C corespunde porțelanului folosit pentru coroane și încrustații.

Porțelanul de tip A, cuprinde numai feldspat, cuarț și caolin. Acesta din urmă, conferă materialului capacitatea de a se mula în timpul prelucrării. Porțelanul dentar cu asemenea constituție, are punct de topire ridicat (cca.1300°C); celelalte au puncte de topire mai joase, deoarece în loc de caolin cuprind borax, Na_2CO_3, K_2CO_3, $CaCO_3$, care au capacitatea de a scădea punctul de fuziune (fondanți).

Conform punctelor de topire, porțelanurile dentare se subîmpart în trei categorii:

- cu punct de topire ridicat: 1315 - 1370°C
- cu punct de t[illegible] mediu : 1090 - 1260°C
- cu punct de topire inferior: 870 - 1065°C

Porţelanul cu temperatură de topire înaltă este indicat în deosebi pentru reconstituiri importante, datorită transluciditătţii, rezistenţei, capacităţii de a păstra în timpul arderii toate detaliile morfologice ale modelajului.

Porţelanul cu punct de topire mijlociu este mai omogen, are o contracţie mai redusă. Este indicat pentru coroane fizionomice şi proteze fine fizionomice. In general, porţelanul cu punct de topire mediu, se topeşte la aceeaşi temperatură cu aliajele de aur dentar.

Porţelanurile cu puncte de topire joase, sînt uşor poroase şi se alterează destul de rapid, mai ales dacă se şlefuiesc. Culoarea se alterează tinzînd să devină cenuşie şi în plus, sufăr în timpul arderii o retracţie foarte mare şi rămîn fragile. Nu pot fi utilizate pentru reconstituiri importante, rămînînd să servească pentru mici corectări la faţetele sau coroanele artificiale din porţelan.

Proprietăţile porţelanului dentar. Un bun porţelan, trebuie să fie translucid, cît mai asemănător cu al dinţilor naturali.

Modulul de ruptură al porţelanului dentar, variază între 260 Kg/cm^2 şi 700 Kg/cm^2, depinzînd de compoziţia, de tehnica folosită în scoaterea apei la condensare şi de arderea materialului.

Forţa de compresiune a porţelanului dentar este de aproximativ 3.330 Kg/cm^2.

Coeficientul termic de dilatare este cuprins între $6,4.10^{-6}$ şi $7,8.\ 10^{-6}/1^{o}$; foarte apropiat de al dinţilor naturali.

Solubilitatea (după pulverizare) este: 0,1 - 0,3 % în acid acetic 4 %. Porţelanurile cu punct de topire mai mari sînt mai puţin solubile.

Calităţile şi defectele porţelanului dentar. Porţelanul bine ars în faza de lucru, este perfect tolerat de ţesuturile moi şi dure ale cavităţii bucale. Din punct de vedere chimic, fiind neutru, nu are nici o influienţă asupra organului pulpar, nu este solubilizat şi nici nu reacţionează chimic cu lichidele din cavitatea bucală.

Porţelanul dentar fiind un bun izolant termic, nu transmite organului pulpar diferenţele de temperatură la care este supus mediul bucal. Are o transluciditate perfect asemănătoare dinţilor

naturali şi nu-şi schimbă culoarea iniţială. Este rezistent la abraziune, ceea ce uneori este un defect, cînd dentaţia naturală suferă un proces marcat de abraziune.

CIMENTURI DENTARE

Cu termenul de „cimenturi dentare" se desemnează compuşii chimici rezultaţi din amestecul unei pulberi (compuşi minerali sau organici) şi a unui lichid (acid fosforic şi diverşi fosfaţi minerali) a căror combinaţie simultană, formează o masă plastică care se întăreşte mai mult sau mai puţin rapid, într-un proces de cristalizare. Această masă introdusă în cavitate şi modelată corespunzător înainte de durificarea sa, realizează obturaţia şi reconstrucţia dintelui.

In funcţie de compoziţia chimică, cimenturile dentare se subîmpart în următoarele categorii:

a) cimenturi cu fosfat de Zn
b) cimenturi cu fosfat de Cu
c) cimenturi cu silicaţi
d) cimenturi cu silico-fosfaţi
e) cimenturi cu oxid de Zn
f) cimenturi cu hidroxid de Ca

a)Cimenturi cu fosfat de Zn . Sînt compuse dintr-o pulbere foarte fin granulată, infuzibilă, insolubilă, insipidă şi inodoră formată din: ZnO - 90 %, MgO - 8 % şi SiO_2 - 2 %. Intregul amestec de oxizi, este suplimentat ulterior cu cantităţi foarte mici (sub 1%) din diferiţi alţi oxizi metalici: BaO, Bi_2O_3, CaO, Al_2O_3, Rb_2O, Cu_2O, CuO şi săruri: $BaSO_4$, $CuSiO_3$, Cu_2I_2, Unii din aceşti compuşi, măresc rezistenţa materialului (Bi_2O_3, MgO); alţii măresc timpul de priză (BaO) iar compuşii cuprului conferă nuanţe diferite (Cu_2O - roşu, $CuSiO_3$ - verde) şi au acţiune bacteriostatică.

Amestecul pentru obţinerea cimentului se realizează prin tratarea pulberii cu un lichid specific care conţine acid fosforic liber (aproximativ 40%), fosfaţi de aluminiu dizolvaţi în acid fosforic şi apă (aproximativ 50%).

In momentul amestecării pulberii cu lichidul are loc reacţia:

$$ZnO + 2H_3PO_4 = Zn(H_2PO_4)_2 + H_2O$$

Fosfatul primar de Zn format, este plastic şi se mulează uşor î n cavitatea dentară. In timp relativ scurt are loc tranformarea fosfatului primar (acid) de zinc în fosfat terţiar (neutru) de zinc, hidratat şi cristalizat.

$$Zn(H_2PO_4)_2 \longrightarrow Zn_3(PO_4)_2 \cdot 4\ H_2O$$

Aceasta apare sub formă de microcristale care iniţiază cristalizarea întregii mase de fosfat de zinc. Concomitent cu întărirea şi cristalizarea, aciditatea iniţială relativ mare (pH aprox.2) a cimentului cu fosfat acid de zinc scade pînă la neutralitate (pH aprox.7), reacţia corespunzătoare mediului bucal.

b)<u>Cimenturi cu fosfat de cupru.</u> Acestea sînt similare cu cimenturile cu fosfat de zinc; în special lichidul de amestec. Pulberea cuprinde diverşi oxizi de cupru şi oxizi de zinc. Sînt închise la culoare, de aceea sînt folosite pentru obturaţii la dinţii temporari la copii. Priza cimentului cu fosfat de cupru se face în prezenţa salivei.

c)<u>Cimenturi cu silicaţi</u>. Aceste cimenturi se prepară prin topirea la cca.1400°C a următorului amestec de oxizi şi săruri: SiO_2 50%, Al_2O_3 20%, CaO 15%, Na_2CO_3, NaF, CuF_2, $AlF_3 \cdot 3NaF$ 10% (fluorurile au rol de fondanţi, scăzînd punctul de topire), Na_3PO_4 5%.

Masa fierbinte obţinută prin topire se toarnă în apă rece şi după răcire, se macină foarte fin. Se mai adaugă oxizi metalici pentru obţinerea unor nuanţe şi pentru mărirea rezistenţei materialului. Lichidul este constituit dintr-o soluţie de H_3PO_4 42%, $Zn_3(PO_4)_2$ 8%, $AlPO_4$ 10%, H_2O 40%.

In momentul amestecării pulberii cu lichidul, are loc o reacţie între H_3PO_4 şi SiO_2, cu formare de acid ortosilicic.

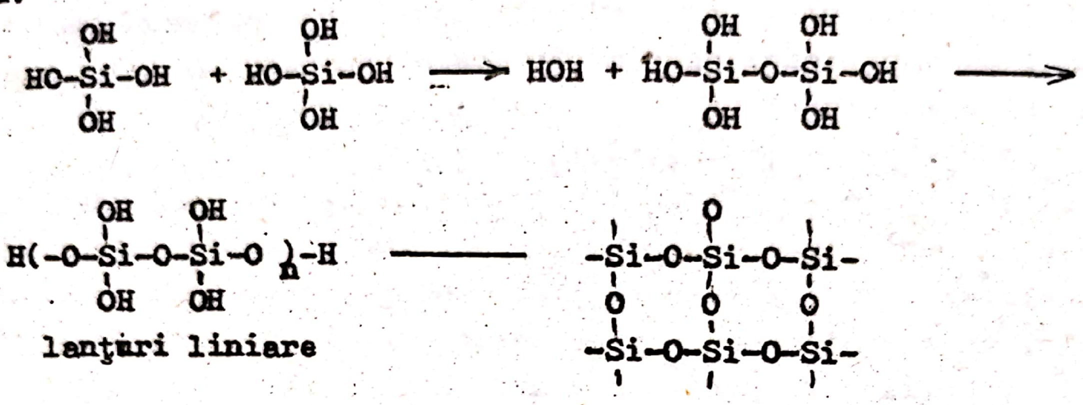
$$4\ H_3PO_4 + 3\ SiO_2 = 3\ Si(OH)_4 + 2\ P_2O_5$$

Pentoxidul de fosfor format, reacţionează cu apa din compoziţia lichidului de amestec şi reface acidul fosforic;

$$P_2O_5 + 3\ H_2O = 2\ H_3PO_4$$

Acidul fosforic, reacţionează cu oxizii metalici din pulbere, formîndu-se diverşi fosfaţi. Pe de altă parte, acidul silicic format sub formă de gel, suferă policondensare şi deshidratare, transfor-

mîndu-se într-o reţea tridimensională de acid silicic polimerizat, solid.



structură tridimensională

In ochiurile acestei reţele se includ ceilalţi componenţi ai cimentului care în final, iau un aspect translucid.

Caracteristicile fundamentale ale cimenturilor de silicat sînt reprezentate de transparenţa lor, care permite execuţia de obturaţii estetice şi de o bună rezistenţă mecanică, care le conferă durabilitate.

d) Cimenturi cu silico-fosfaţi de Zn . Pulberea se obţine prin calcinarea unui amestec de oxizi şi săruri:

SiO_2 45% sau SiO_2 38% Na_3PO_4 8% sau $NaF.CaF_2$ 14%
Al_2O_3 33% sau Al_2O_3 20% Na_2CO_3 2% sau Na_3PO_4 8%
CaO 12% sau ZnO 10%

Lichidul de amestec este asemănător celui de la cimenturile cu silicaţi. La amestecarea pulberii cu lichidul, au loc reacţiile ca şi în cazul cimenturilor cu silicaţi de Zn. Cimenturile cu silico-fosfaţi de Zn sînt mai puţin casante decît tipurile precedente, dar reacţionează cu H_2S şi se dezagregă uşor.

e) Cimenturi cu oxid de Zn. Este constituit dintr-o pulbere de oxid de zinc obţinută prin calcinarea la 300°C a carbonatului sau nitratului de Zn. La aceasta se mai adaugă acetat de Zn sau sulfat de Zn şi pulberi de răşină.

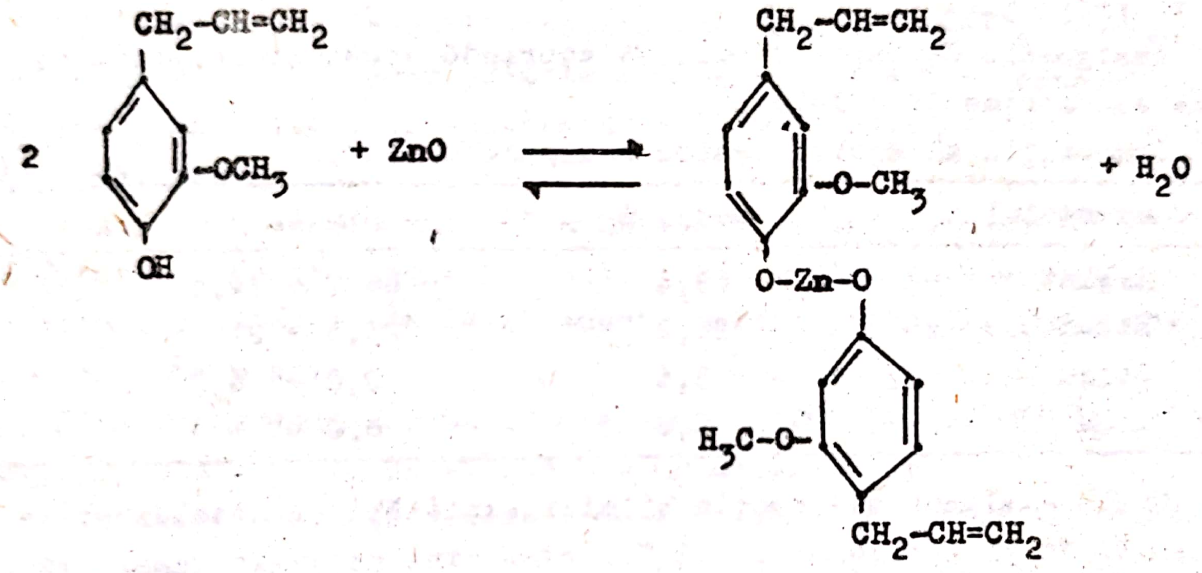
Lichidul de amestec poate avea diverse compoziţii:

I {eugenol 85 %, ulei de măsline 15 %}

II {eugenol 60 %, balsam Canada 30 %, balsam Peru 10 %}

III {eugenol 15 %, gumă arabică 10 %, alcool 10 %, H_2O dist. 65 %}

Reacţia care are loc în momentul amestecării pulberii cu lichidul este următoarea:



Reacţia este reversibilă, deci se poate desface uşor în eugenol şi ZnO, ceea ce imprimă cimentului o rezistenţă mică.

Întărirea acestui ciment se face lent şi chiar în prezenţa umidităţii. Se foloseşte foarte mult ca material pentru obturaţii provizorii ale cavităţilor, mai ales ale cavităţilor carioase profunde, în virtutea acţiunii sale analgezice şi stimulante asupra pulpei. Este un material bun pentru protecţia pansamentelor temporare.

f) Cimenturi cu hidroxid de Ca. Pulberea de $Ca(OH)_2$ se obţine din var nestins; se mai adaugă $CaCl_2$ sau $NaHCO_3$.

Lichidul poate fi H_2O distilată sau soluţie de răşini naturale sau sintetice. Acestea, au rezistenţă scăzută şi sînt folosite ca cimenturi protectoare. De asemeni, au capacitatea de a accelera formarea dentinei secundare peste pulpa expusă în timpul obturaţiei.

Se folosesc la căptuşirea cavităţii dintelui înainte de aplicarea cimenturilor de abturaţie definitivă.

AMALGAME

Se defineşte prin termenul de „amalgam", amestecul unuia sau mai multor metale cu Hg.

In stomatologie se utilizează amalgame constituite dintr-un aliaj de două, trei, patru metale care intră în combinaţie du Hg în anumite proporţii.

Amalgamele dentare trebuie să cuprindă următoarele procente maxime sau minime de metale:

Compoziţia aliajelor pentru amalgame dentare

Componentul	media %	Limite
Argint	69,4	66,7 - 74,5
Staniu	26,2	25,3 - 27
Cupru	3,6	0,0 - 6,0
Zinc	0,8	0,0 - 1,9

Unele amalgame mai conţin şi mici cantităţi de metale nobile (Au sau Pt în proporţie de 1 - 2 %), cînd sînt denumite „amalgame de aur" sau „amalgame de platină", care de fapt nu sînt cu nimic superioare amalgamelor lipsite de aceste metale nobile.

Argintul dă amalgamului durabilitate şi stabilitatea volumului.

Staniul are proprietatea de a face plastic amalgamul, dată fiind puternica sa afinitate cu mercurul. O cantitate exeesivă, face totuşi amalgamul friabil.

Cuprul accentuiază rezistenţa amalgamului. Zincul măreşte rezistenţa amalgamului şi îi dă mai mult luciu. Mercurul trebuie să fie chimic pur şi trebuie adăugat la amalgam într-o cantitate variabilă de la 1 - 30 g pentru fiecare gram de aliaj.

Amalgamele complexe se întrebuinţează în special ca material de obturaţie definitivă la molar şi premolar datorită următoarelor motive:

- plasticităţii şi uşurinţei de manipulare ce permit plasarea în cavităţi de acces dificil;
- rezistenţei chimice şi stabilităţii în mediul bucal;
- rezistenţei mecanice la forţele masticatorii şi volumului constant.

MATERIALE PLASTICE DE SINTEZA FOLOSITE IN TEHNICA STOMATOLOGICA

Prin definiţie, masele plastice sînt componente nemetalice produse sintetic (din componente organice), ce pot fi modelate în diverse forme şi apoi întărite pentru uzul comercial.

Deşi cunoscute de mult, reacţiile de polimerizare şi condensare, de abia în 1931 apar primele substanţe sintetice, capabile să realizeze piese protetice stabile în cavitatea bucală şi cu o culoare corespunzătoare.

Fundamentarea ştiinţifică a noţiunii de „macromoleculă" a fost făcută de H.Staudinger în 1925 - 1930 pentru care a luat premiul Nobel, punîndu-se în felul acesta bazele ştiinţifice ale chimiei macromoleculare.

Formarea compuşilor macromoleculari avînd loc pe căi diferite, conduce la o alcătuire deosebită a macromoleculelor.

Din acest punct de vedere, aceşti compuşi pot avea moleculele cu o structură regulată sau cu una neregulată. Compuşii macromoleculari au greutatea moleculară cuprinsă între cinci mii şi cîteva milioane, în moleculele lor intrînd multe sute de atomi.

Numărul „n" de unităţi structurale, se numeşte grad de polimerizare al compusului respectiv. Notînd cu „m" masa relativă a verigii elementare şi cu „M" masa moleculară relativă a macromoleculei respective, putem scrie că: $M = m \cdot n$, iar gradul de polimerizare n este dat de relaţia:

$$n = \frac{M}{m}$$

In alţi compuşi macromoleculari, dimpotrivă, macromoleculele nu au o structură regulată şi nu se poate recunoaşte existenţa unor unităţi structurale care să se repete. Ele au o constituţie mult mai complexă.

Clasificarea compuşilor macromoleculari poate fi făcută din diferite puncte de vedere. După originea lor, compuşii macromoleculari pot fi împărţiţi în naturali şi sintetici. Printre compuşii macromoleculari naturali avem: gutaperca, agar-agarul, albuminele, cauciucul natural şi silicaţii. Ca derivaţi din substanţe naturale avem celuloidul şi galalitul.

Dintre compuşii macromoleculari sintetici, fac parte cauciucurile sintetice şi masele plastice.

După natura atomilor din catena lor principală, se deosebesc compuşi macromoleculari cu lanţ principal format din atomi identici; de ex. polimeri cu carbocatenă -C-C-C-C- ca în polietilenă, şi compuşi macromoleculari cu lanţ principal format din două sau mai multe elemente, numiţi polimeri cu heterocatenă ca în polioxietilenă şi derivaţii ei

$$(-CH_2-\underset{R(H)}{CH}-O-)_n$$

După proprietăţile fizico-mecanice compuşii macromoleculari se împart în: plastomeri, elastomeri şi fibre sintetice.

<u>Plastomerii</u> au proprietatea de a se deforma ireversibil sub acţiunea unei forţe exterioare, fără a se rupe. De ex. polistirenul $(-CH_2-\underset{C_6H_5}{CH}-)_n$, polietena $(-CH_2-CH_2-)_n$, policlorura de vinil $(-CH_2-CHCl-)_n$, polimetacrilatul de metil $(-CH_2-\overset{CH_3}{\underset{COOCH_3}{C}}-)_n$

<u>Elastomerii</u> sînt elastici, deformîndu-se reversibil sub acţiunea unor forţe; de ex. cauciucurile sintetice de tipul butadienei $(-CH_2-CH=CH-CH_2-)_n$; poliacrilaţii $(-CH_2-\underset{COOH}{CH}-)_n$

<u>Fibrele sintetice</u> prezintă un ansamblu de proprietăţi fizico-chimice, de ex, fibrele poliamidice: $H-(-NH-R-NH-CO-R'-CO-)_n-OH$.

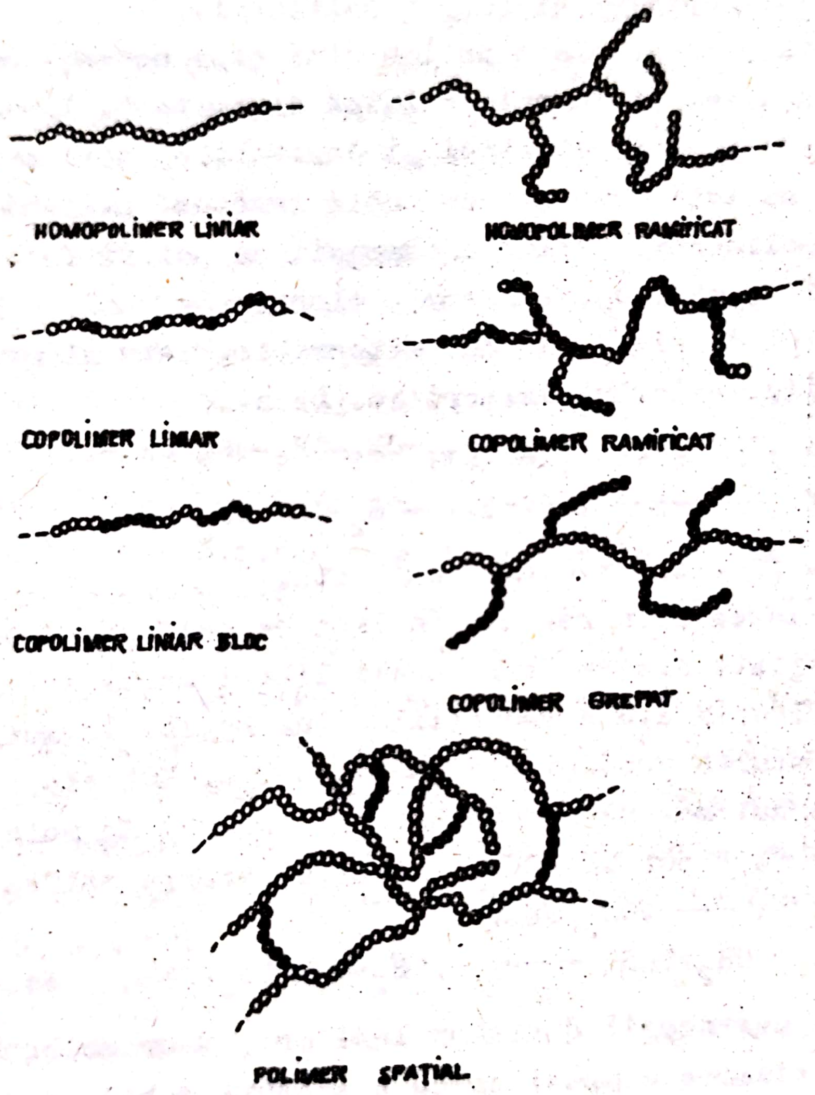
După tehnologia de prelucrare polimerii pot fi: <u>termoplastici</u> în categoria cărora intră polimeri ce pot fi plastifiaţi cu ajutorul temperaturii şi care îşi recapătă proprietăţile iniţiale după prelucrare, procesul putînd fi repetat şi polimeri <u>termorezistenţi</u> din care fac parte masele plastice care nu pot fi plastifiate cu ajutorul temperaturii sau care îşi schimbă structura după tratamente termice.

In general aceşti polimeri au o structură spaţială, iar limita între punctul de fuziune şi cel de plastifiere este foarte apropiată Exemple de astfel de materiale utilizate pentru baza protezelor dentare avem: vulcanitul, fenolformaldehida, polimerii înalţi spaţiali de tipul poly(metilmetacrilatului).

Aceşti polimeri au o mare stabilitate chimică şi proprietăţi

mecanice şi biologice superioare faţă de polimerii termoplastici.

După structura lanţurilor macromoleculare în spaţiu, polimerii se pot clasifica în: liniari, ramificaţi sau reticulaţi şi spaţiali.



MORFOLOGIA POLIMERILOR UTILIZAŢI ÎN STOMATOLOGIE

Prepararea polimerilor. Monomerii pot fi preparaţi printr-un număr variat de metode care depind de: preţul de cost, tehnologie, plecîndu-se de la petrol sau derivaţii acestuia.

Procedeele de sinteză se pot clasifica în metode de polimerizare şi de policondensare.

Polimerizarea este o reacţie de combinare a unui mare număr

de molecule cu masă moleculară relativ mică, din care rezultă o substanţă cu masă moleculară relativ mare. In molecula acestei substanţe noi, numită macromoleculară, se repetă molecula cu masă mică numită monomer de un mare număr de ori. O reacţie de polimerizare se poate exprima prin: $nM = (M)_n$, unde M = monomerul; n = gradul de polimerizare şi $(M)_n$ = polimerul.

Compoziţia procentuală a polimerului este aceeaşi ca şi a monomerului, de asemeni şi formula chimică elementară. Insuşirea de a polimeriza este proprie etilenei şi derivaţilor săi; s-a făcut constatarea că nu toţi compuşii cu dublă legătură etilenică sînt capabili de a polimeriza. Printre compuşii ce pot fi folosiţi pentru polimerizare sînt; etilena, stirenul, clorura de vinil, tetrafluoretilena, acetatul de vinil, acidul metacrilic, esterul metacrilic, amida sau nitrilul acidului metacrilic. De ex.:

$$n\ CH_2{=}CH_2 \longrightarrow \ldots\ -CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-\ldots-(CH_2-CH_2)_n$$

$$n\ CH_2{=}CHX \longrightarrow \ldots\ -CH_2-CHX-CH_2-CHX-\ \ldots(CH_2-CHX)_n$$

în care X poate fi clor, radical fenil etc.

Polimerizarea prin reacţie în lanţ se desfăşoară prin reacţii înlănţuite, iniţiate adesea de radicali liberi formaţi din monomeri sub acţiunea căldurii sau a radiaţiilor luminoase. In aceste tipuri de reacţie nu rezultă produşi secundari ca H_2O, HCl etc. Prin asemenea mecanism se polimerizează substanţele care au în moleculă un radical vinilic de tipul $CH_2{=}CHR$. Reacţia decurge astfel:

$$CH_2{=}CHR + h\nu \text{ --- } .CH_2-CHR.$$

$$.CH_2-CHR. + CH_2{=}CHR \longrightarrow .CH_2-CHR-CH_2-CHR. \quad \text{etc.}$$

Din cauza desfacerii dublelor legături, macromoleculele rezultate din polimerizarea compuşilor cu o singură dublă legătură sînt saturate; iar cînd se polimerizează prin acelaşi mecanism, monomeri cu mai multe duble legături, polimerii rezultaţi au un grad de nesaturare mai mic. Polimerizarea în lanţ o suferă şi unele substanţe care cuprind în moleculă cicluri saturate ce conţin heteroatomi. In aceste cazuri se rupe ciclul. De ex. epoxizii de felul oxidului de etenă se polimerizează astfel:

$$n\ H_2C\overset{O}{-}CH_2 \longrightarrow (-O-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-)_n$$

Prin acest mecanism se pot polimeriza numai compuşii heterocicli cu cicluri mai mici de cinci atomi şi mai mari decît şapte atomi. Reacţiile care au loc la polimerizarea în lanţ, sînt exoterme, degajînd o cantitate considerabilă de căldură. Mecanismul de formare a polimerului liniar, în care unităţile structurale sînt legate una de alta în secvenţă liniară, poate fi formulat:

$$M' -(-M-)X-2 -M''$$

în care M = monomer şi X =grad de polimerizare. Unităţile terminale M' şi M'' ; cu excepţia acestora din urmă, toate unităţile structurale trebuie să fie bivalente. Dacă unităţile structurale ale polimerului se leagă astfel încît să formeze un polimer neliniar sau ramificat, în acest tip de polimer, unele unităţi structurale trebuie să posede o valenţă superioară lui doi.

Activitatea iniţială a moleculelor de monomer se poate realiza cu lumină ultravioletă sau alte radiaţii activante, căldură, transfer de energie, de la un alt compus activat.

Stadiile polimerizării. Reacţia se produce în patru stadii:

a) reacţia de iniţiere, care constă în ruperea dublelor legături şi formarea radicalilor liberi cu ajutorul temperaturii, catalizatorilor, radiaţiilor ultraviolete etc. Un accelerator folosit aceea este radicalul peroxidului de benzoil obţinut prin descompunerea sa la 50 - 100°C.

$$R'-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-O-O-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-R' \longrightarrow 2\ R'-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-O\cdot \longrightarrow 2\ R'\cdot + 2CO_2$$

$$R'\cdot + \underset{\quad\ \ R}{CH_2=\underset{|}{C}H} \longrightarrow \underset{\qquad\ R}{R'-CH_2\underset{|}{C}H\cdot}$$

In stomatologie, masele plastice folosite ca bază pentru protezele dentare, au în structura lor următorii acceleratori pentru favorizarea producerii radicalilor liberi: amine terţiare, acid sulfinic sau dimetil-paratoluidină.

b) reacţia de propagare are loc prin mecanismul de activare în lanţ a monomerilor şi necesită uneori 5000 - 8000 cal/mol. şi decurge cu viteză considerabilă. Teoretic reacţia în lanţ poate continua odată cu creşterea temperaturii, pînă cînd toţi monomerii

sînt transformaţi în polimeri

$$R'CH_2-\underset{R}{CH}\cdot \quad + \quad CH_2=\underset{R}{CH} \longrightarrow R'CH_2-\underset{R}{CH}-CH_2-\underset{R}{CH}\cdot \longrightarrow \text{etc.}$$

c) Reacţia de întrerupere. Lanţul de reacţii se poate termina (încheia) fie prin cuplare directă, fie prin trecerea unui atom de hidrogen de la o catenă aflată în faza de desvoltare, la alta.

- Prin cuplarea directă, dacă $R_1Mn\cdot$ = polimer de n monomeri şi $R_1M_m\cdot$ = polimer de m monomeri, $R_1M_n\cdot + \cdot M_mR_1 \longrightarrow R_1M_{m-n}$

cu alte cuvinte, ambele molecule au devenit desactivate printr-un schimb de energie.

- Prin trecerea unui atom de hidrogen:

$$R_1M_nCH_2\underset{R}{CH}\cdot \quad + \quad R_1M_mCH_2-\underset{R}{CH}\cdot \longrightarrow R_1M_nCH=\underset{R}{CH} + R_1M_m-CH_2-\underset{R}{CH_2}$$

d) Transferul de catenă. Deşi încheierea catenei poate rezulta din transferul de catenă, procesul diferă de reacţiile de terminare descrise, în sensul că activarea este transferată de la un radical activ la o moleculă inactivă, creindu-se un nou centru pentru desvoltarea polimerizării. Spre ex. o moleculă de monomer poate fi activată de o moleculă aflată în faza de desvoltare ;în aceasta din urmă are loc terminarea (încheierea) polimerizării:

$$R_1M_nCH_2\underset{R}{CH}\cdot \quad + CH_2=\underset{R}{CH} \longrightarrow R_1M_nCH=\underset{R}{CH} \quad + CH_3-\underset{R}{CH}\cdot$$

In felul acesta rezultă un nou centru de polimerizare.

In acelaşi mod,o catenă polimerizată (terminală) poate fi reactivată prin transfer de catenă şi îşi continuă creştere:

$$R_1M_m-CH_2\underset{R}{CH}\cdot \quad + R_1M_n-CH=\underset{R}{CH} \longrightarrow R_1M_m-CH=\underset{R}{CH} \quad + R_1M_n-CH_2-CH_2\cdot$$

<u>Reacţia de policondensare</u>, are loc prin acelaşi mecanism ca şi reacţiile chimice dintre două sau mai multe molecule simple (polimerizare) numai că în final se eliberează produşi secundari ca: apă, acizi, amoniac, halogeni etc.

Realizarea polimerilor prin metoda condensării este destul de înceată şi tinde să se oprească înainte ca molecula să fi atins o mărime gigantă, datorită faptului că cu cît lanţurile cresc, moleculele devin mobile şi reduse ca număr. Prin acest procedeu se realizează baze pentru protezele dentare din: poliamide,răşini epoxe,

policarbonate etc.

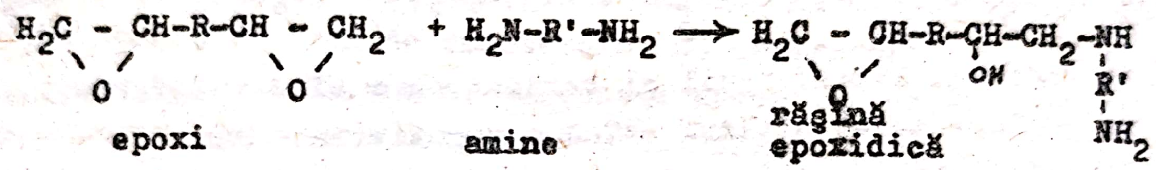
Fazele chimice ale reacţiei de policondensare sînt redate în reacţiile de mai jos:

$$n\ HO-R-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OH \longrightarrow HO-R-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-O-R-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OH + H_2O \longrightarrow$$

monomer dimer

$$H-(-O-R-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-)-OH \quad (n+1)\ H_2O$$

polimer



Copolimerizarea. Dacă în reacţia de polimerizare se întrebuinţează în loc de un singur monomer, un amestec din doi sau chiar mai mulţi monomeri, rezultă polimeri care conţin în macromoleculele lor verigi ale monomerilor întrebuinţaţi. Aceşti compuşi macromoleculari au fost numiţi copolimeri. Operaţia prin care se obţin aceşti compuşi se numeşte copolimerizare.

Schema reacţiei după care se obţin copolimerii este următoarea

$mM + nN \longrightarrow \ldots -M-M-M-N-N-M-M-N-M-N-N-$ etc în care M şi N sînt monomerii întrebuinţaţi în reacţie.

Proprietăţile copolimerilor sînt în general determinate de valoarea medie a proprietăţilor polimerilor simpli corespunzători; în multe cazuri însă, se constată deosebiri care se datoresc diferenţelor de constituţie a unităţilor ce alcătuiesc macromolecula.

Un exemplu de copolimerizare, este copolimerizarea acrilonitrilului cu clorura de vinil

$$m\ CH_2{=}CH-CN + n\ CH_2{=}CHCl \longrightarrow \ldots -CH_2-\underset{CN}{\underset{|}{CH}}-CH_2-\underset{CN}{\underset{|}{CH}}-CH_2-\underset{Cl}{\underset{|}{CH}}-\ldots$$

Aceste reacţii folosesc în industria cauciucului şi maselor plastice.

In literatură sînt citate diverse metode de polimerizare ca: anionică, cationică, catalitică, dar acestea nu au fost aplicate pe scară largă în stomatologie.

<u>Iniţiatorii</u> sînt substanţe chimice care introduse în mediul de reacţie în proporţie mică (0,1 - 1 %) din masa monomerului se descompun în radicali liberi activi, capabili apoi să iniţieze reacţia. Iniţiatorii întrebuinţaţi sînt de obicei peroxizii anorganici sau organici, printre care peroxizii de benzoil sau acetil, apa oxigenată, persulfaţii de K sau Na etc. Cel mai folosit este peroxidul de benzoil care se descompune la temperaturi relativ scăzute eliberînd radicali liberi. Descompunerea peroxidului de benzoil între 50 -100°C poate fi reprezentată:

$$C_6H_5-\underset{\overset{\|}{O}}{C}-O-O-\underset{\overset{\|}{O}}{C}-C_6H_5 \longrightarrow 2\ C_6H_5-\underset{\overset{\|}{O}}{C}-O\cdot \longrightarrow C_6H_5\cdot + C_6H_5-\underset{\overset{\|}{O}}{C}-O\cdot + CO_2$$

rezultă radicali liberi fenil şi benzoat care sînt iniţiatorii reacţiei de polimerizare, ultimul avînd o reactivitate mare.

<u>Stabilizatorii</u> sînt substanţe ce se adaugă în masa monomerilor pentru a împiedeca polimerizarea în timpul depozitării. Cei mai folosiţi stabilizatori sînt: sulful, unele amine, albastru de metilen, taninul, hidroxizii de Na sau K etc.

<u>Inhibitorii</u> au rolul de a micşora viteza reacţiei de iniţiere sau de a mări viteza reacţiei de întrerupere a lanţului. Acţiunea inhibitorilor se explică prin reacţia acestora cu monomerii activaţi sau cu polimerul activ, în urma căreia se formează alt radical, foarte puţin sau de loc activ, în felul acesta reacţia este domolită sau chiar oprită. Ca inhibitori sînt întrebuinţaţi diferite substanţe anorganice sau organice, de ex. iodul, sulful, acetaţii de crom, de fier sau de cupru, hidrochinona, pirocatehina, amine aromatice.

<u>Procedee tehnice de polimerizare</u>. Sînt mai multe procedee tehnice de polimerizare şi anume:

- <u>Polimerizarea în bloc</u> prin care monomerul sub influienţa iniţiatorului şi a temperaturii se transformă în polimer. Polimerii obţinuţi prin această metodă au o greutate moleculară mică, pot prezenta microvezicule, fisuri, pori, variaţii volumetrice datorită temperaturilor mari de reacţie.

- <u>Polimerizarea în soluţie</u> se realizează în prezenţa unor dizolvanţi proprii în care sînt solubili atît monomerii cît şi polimerul, sau numai monomerul; se obţine astfel un lac care se întrebuin-

tează ca atare sau se separă polimerul prin evaporare. Polimerii rezultaţi prin această metodă au greutate moleculară mică şi sînt întrebuinţaţi mai ales ca adezivi în stomatologie.

- Polimerizarea în emulsie. Acest procedeu este cel mai răspîndit pentru obţinerea polimerilor. Procedeul prezintă avantaje şi anume: viteză de reacţie mare, temperatură de reacţie joasă şi uşor de controlat. Mediul de reacţie constă din monomerul utilizat în proporţie de 30 ÷ 60 %, din iniţiatorul reacţiei, apă şi emulsionantul folosit. Viteza de reacţie depinde în bună măsură de emulsionant, de iniţiator şi de modul de amestecare. Ca emulsionanţi se folosesc: oleaţi, palmitaţi de Na sau K, sulfonaţi aromatici de Na, iar ca iniţiator persulfaţi, apă oxigenată etc. Polimerizarea în emulsie se poate conduce cu toţi monomerii care nu sînt prea mult solubili în apă, de ex. acetatul de vinil, clorura de vinil etc. Prin această metodă se obţin polimeri cu greutate moleculară mare.

- Polimerizarea în suspensie. Acest procedeu se aseamănă cu polimerizarea în emulsie; monomerul se transformă în polimer cu ajutorul iniţiatorului, substanţelor emulsionante, temperaturii şi presiunii. Prin această metodă se obţin polimeri cu greutate moleculară medie şi particule mari de 0,1 - 3 mm. Majoritatea polimerilor utilizaţi în stomatologie sînt produşi prin această metodă, deoarece se obţin polimeri cu un grad mare de puritate, cu particule de formă şi mărime variată.

- Polimerizarea în fază solidă, se produce sub influienţa radiaţiilor beta, gama, Röentgen, fotochimică. Cu ajutorul acestei metode de polimerizare se poate înlătura monomerul rezidual din baza protezelor dentare, creşte viteza de reacţie şi favorizarea polimerizării steriospecifice a macromoleculelor, ceea ce duce la îmbunătăţirea proprietăţilor mecanice, fizice şi biologice ale bazelor protezelor dentare.

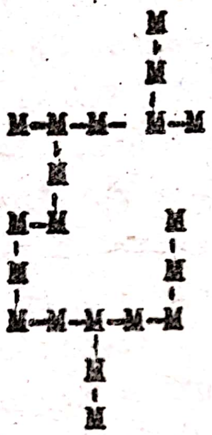
Proprietăţile compuşilor macromoleculari

- Structura macromoleculelor poate fi: unidimensională - liniară, bidimensională -datorită ramificării lanţurilor ce formează macromoleculele, tridimensională - sau în spaţiu în urma legării prin punţi de diferiţi atomi ai lanţurilor macromoleculare ce formează molecula mică.

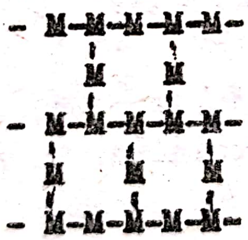
Macromoleculele polimerilor cu catene liniare sînt lanţuri lungi de monomeri (M)   M - M - M - M - M
M - M - M - M - M

Răşinile sintetice din această grupă sînt termoplastice putîndu-li-se da forme diferite cu ajutorul căldurii ex. răşinile vinilice, poliamidele, polistirenul.

Polimerii cu catenă bidimensională sau bifurcată, ale căror molecule formează lanţuri din care pornesc apoi de o parte şi de alta ramuri. Din această categorie fac parte polimerii acizilor acrilic şi metacrilic.



Macromoleculele polimerilor tridimensionali (spaţiali) ale căror catene se încrucişează formînd o reţea cu o structură tridimensională. Aceste răşini se polimerizează deobicei prin căldură şi nu au suficientă stabilitate volumetrică



Din această categorie fac parte copolimerul acidului metacrilic cu divinilbenzenul.

Marea majoritate a răşinilor sintetice întrebuinţate în practica dentară fac parte din grupa polimerilor cu catene liniare sau bifurcate.

- Proprietăţi coloidale. Polimerii cu grad mare de polimerizare prezintă în soluţ[illegible]oprietăţi coloidale. Din acest punct de vedere se deosebesc: hemicoloizii cu grad de polimerizare mai mic de 100 şi cu catena principală din macromoleculă lungă de 50 ÷ 250 Å;

mezocoloizii cu grad de polimerizare între 100 și 1000 și cu lungimea catenei de 250 - 2500 Å; eucoloizii cu grad de polimerizare peste 1000 și cu lungimea catenei în jur de 1 micron.

- Proprietățile mecanice ale pompușilor macromoleculari sînt superioare celorlalte substanțe organice, ceea ce se datorește structurii moleculei și legăturilor chimice dintre atomi și dintre molecule. Legăturile dintre atomi asigură stabilitatea moleculelor, măsurată prin energia de legătură sau de disociere. Legăturile dintre molecule sînt mai slabe decît legăturile interatomice. Una dintre proprietățile foarte importante este deformabilitatea; sub acțiunea unei forțe exterioare, un corp macromolecular solid poate suferi deformații. Acestea pot fi elastice atunci cînd la încetarea acțiunii forței exterioare, deformația dispare, corpul revenind spontan la forma și volumul inițial. Trecerea de la starea inițială sub acțiunea forțelor exterioare, la noile condiții de echilibru nu are loc instantaneu, ci trebuie să treacă un timp (are loc un proces de relaxare). Timpul de relaxare variază cu natura polimerului și cu temperatura.

Deformații plastice care la incetarea acțiunii forței exterioare nu dispar: corpul își schimbă forma și nu mai revine spontan la forma și dimensiunile anterioare.

Deformații vîscoase. Substanțele fluide se deformează la cea mai mică acțiune a unei forțe exterioare și după încetarea acesteia, substanța nu mai revine la forma sa inițială.

Compușii macromoleculari cu structură filiformă, au cele mai bune calități mecanice; cei cu structură tridimensională sînt casanți și prezintă deformații elastice de tipul oțelului.

- Proprietăți electrice. Datorită faptului că trecerea curentului electric printr-un izolant se face atît prin masa cît și prin suprafața sa, deosebim: rezistivitate de volum, reprezentînd rezistența electrică a unui cm^3 din volumul unui dielectric cînd prin el trece un curent electric; rezistivitate de suprafață, este favorizată de prezența substanțelor străine și în special a apei depuse pe suprafața compusului. Pentru evitarea acestui fenomen, piesele trebuie să aibă suprafețe netede, lucioase și acoperite cu substanțe hidrofobe.

Constanta dielectică caracterizează capacitatea de izolare specifică a materialului. Produsele macromoleculare prezintă proprietăţi izolante bune.

- Proprietăţi termice. Stabilitatea termică este limitată pentru produşii macromoleculari 70 - 200°C. Stabilitatea termică poate fi îmbunătăţită prin modificări de structură şi diferite adausuri de natură minerală (plasticizanţi).

- Conductibilitatea termică a compuşilor macromoleculari prezintă valori care fac ca aceste materiale să fie în general buni izolatori electrici şi termici.

- Proprietăţi optice. Prezintă interes pentru un mic număr de mase plastice folosite la transmiterea luminii. Unele mase plastice sînt denumite şi sticle organice, fiind utilizate în construcţia de aparate şi instrumente optice. Dintre aceştia fac parte polistirenul, poli(metacrilatul de metil) etc. Desavantajul constă în duritatea lor mică, putînd fi zgîriate, ceea ce poate produce pierdere de energie luminoasă.

- Stabilitatea chimică. Multe mase plastice se bucură de o mare stabilitate chimică, fiind rezistente la acţiunea acizilor, bazelor şi diferiţilor agenţi chimici.

Rezistenţa la acţiunea apei. Unii produşi macromoleculari sînt rezistenţi la acţiunea apei de ex. policlorura de vinil, altele suferă fenomenul de imbibiţie, imprimînd soluţiei o mare vîscozitate.

Rezistenţa la acţiunea diferiţilor dizolvanţi; policlorura de vinil prezintă o stabilitate scăzută faţă de majoritatea dizolvanţilor organici, pe cînd răşinile poliamidice prezintă o stabilitate ridicată faţă de aceşti dizolvanţi.

- Stabilitatea în timp (îmbătrînirea). Produşii macromoleculari suferă cu timpul, după condiţiile de utilizare şi păstrare, modificări în proprietăţile lor şi anume: micşorarea rezistenţei, a elasticităţii, modificarea aspectului exterior şi a structurilor. Aceste modificări se datoresc procesului de îmbătrînire, ca urmare a efectelor provocate de diferite procese favorizante ca oxigenul din aer, lumina, căldura etc. Cei mai nestabili polimeri sînt aceia care mai au legături duble în macromoleculă, cei cu Cl în moleculă şi care pot pune în libertate HCl.

PRINCIPALELE CATEGORII DE COMPUSI MACROMOLECULARI SINTETICI FOLOSITI IN TEHNICA STOMATOLOGICA

In tehnica stomatologică se folosesc anumite mase plastice din care se confecţionează atît bazele dentare cît şi dinţii înşăşi. Prin bază dentară se înţelege partea din dantură care se sprijină direct pe ţesuturile moi. Pentru a putea fi utilizate în scopurile menţionate, masele plastice respective trebuie să îndeplinească anumite calităţi:

- Materialul trebuie să prezinte transluciditate sau transparenţă pentru a imita ţesuturile orale care sînt înlocuite. Trebuie să fie capabile să se coloreze sau pigmenteze.

- Nu trebuie să prezénte schimbări de culoare după fabricaţie, fie în cavitatea bucală, fie în afara ei.

- Nu trebuie să se dilate sau să se contracte nici în timpul procesului de obţinere nici în timpul folosirii de către pacient. Cu alte cuvinte, trebuie să fie stabilă dimensional în orice condiţie

- Trebuie să posede elasticitate şi o duritate adecvată, rezistenţă la abraziune în timpul folosirii normale.

- Trebuie să fie impermeabilă la fluidele cavităţii bucale, să nu devină nesanitară sau dezagreabilă la gust sau miros.

- Alimentele sau alte materii introduse în cavitatea bucală, nu trebuie să adere la răşini, împiedecînd curăţirea lor în acelaşi mod ca ţesutul oral.

- Răşinile trebuie să fie inodore, insipide, netoxice, şi neiritante pentru ţesuturile orale.

- Trebuie să fie complet insolubile în lichidele orale sau în alte substanţe introduse în gură, să nu prezinte o coroziune evidentă.

- Trebuie să aibă o greutate specifică mică şi o relativă înaltă conductibilitate termică.

- Temperatura de înmuiere trebuie să fie cu mult superioară temperaturii oricărui aliment, sau lichid introdus în cavitatea bucală.

- In caz de fractură (ruperi neprevăzute) să fie posibilă repararea uşoară şi eficientă.

- Prepararea rășinilor pentru aplicare dentară să fie ușor de făcut și cu echipament simplu.

Ținînd seama de calitățile menționate, se înțelege că ele nu pot fi întrunite decît de substanțele cele mai stabile din punct de vedere chimic și în genere de cele mai inerte.

Totodată, trebuie subliniat faptul că pînă în prezent nu s-a găsit nici o substanță care să îndeplinească absolut toate aceste calități.

Vom studia cîteva tipuri de mase plastice dentare.

Polimerii vinilici

Derivă de la etilenă $CH_2=CH_2$ hidrocarbură nesaturată care prin ruperea dublei legături, are proprietatea de a forma lanțuri. La temperaturi ridicate, etilena reacționează cu oxigenul formînd peroxid care apoi se descompune într-un radical liber și inițiază polimerizarea. Dintre derivații etilenici au interes special clorura de vinil și acetatul de vinil.

Clorura de vinil $CH_2=CHCl$ polimerizează în mod obișnuit formînd policlorura de vinil; $n\ CH_2=CHCl \longrightarrow (-CH_2-CHCl-)_n$

Policlorura de vinil este o masă albă tare, de culoare deschisă, fără gust și miros. Se închide însă la culoare prin expunerea la lumina ultravioletă și dacă este plasticizată se decolorează. Se încălzește la temperaturi apropiate de punctul de înmuiere, în vederea modelării.

Poliacetatul de vinil se obține din acetatul de vinil:

$$n\ H_2C=CH-O-CO-CH_3 \longrightarrow (-CH_2-\underset{\underset{COCH_3}{|}}{\underset{O}{|}}{CH}-CH_2-\underset{\underset{COCH_3}{|}}{\underset{O}{|}}{CH}-)_n$$

Poliacetatul de vinil este stabil la lumină și căldură dar prezintă un punct de înmuiere anormal de scăzut (35 - 40°C).

Cînd monomerii de clorură de vinil și acetat de vinil sînt copolimerizați în anumite proporții, rezultă numeroși copolimeri folositori. Produșii de polimerizare a clorurii de vinil sînt nesatisfăcători pentru protezele dentare, deoarece păstrează tensiuni interne care duc la deformarea protezei.

Polistirenul se obține din stiren (vinilbenzen)

$$n\ CH_2=CH-C_6H_5 \longrightarrow (-CH_2-\underset{C_6H_5}{CH}-CH_2-\underset{C_6H_5}{CH}-CH_2-\underset{C_6H_5}{CH}-\ldots)_n$$

Polistirenul este solid, incolor, transparent, rezistent la acțiunea agenților chimici ca apă, alcool, acizi și baze. Este o rășină termoplastică stabilă la lumină. Are proprietăți dielectrice ridicate și o bună permeabilitate a luminii. Polistirenul se dizolvă ușor în unii solvenți organici (hidrocarburi aromatice). Poate fi copolimerizat cu un număr de rășini. Copolimerul său cu divinilbenzenul este important datorită polimerului cu legături încrucișate. De ex. un singur mol de divinilbenzen copolimerizat cu 40 mii moli de stiren, dă naștere unui polimer cu legături încrucișate care este insolubil și infuzibil. Polistirenul nu este suficient de rezistent și stabil în cavitatea bucală și se întrebuințează numai pentru confecționarea plăcilor de bază.

Polimeri acrilici.

Polimerii acrilici constituie astăzi materialul de elecție în confecționarea plăcilor de bază a diferitelor tipuri de proteze mobile sau a dinților artificiali. Una din serii, e derivată din acid acrilic $CH_2=CH-COOH$ iar cealaltă din acid metacrilic $CH_2=\underset{CH_3}{C}-COOH$

Acidul metacrilic dă produși care polimerizează mai greu sub influența căldurii și luminii, decît cei ai acidului acrilic, motiv pentru care sînt preferați, deoarece în cursul diverselor transformări și preparări nu dau naștere la polimerizări spontane. Deși poliacizii sînt duri și transparenți, polaritatea lor datorită grupului carboxil determină îmbibarea lor cu apa; apa tinde să separe lanțurile și cauzează înmuierea și scăderea durității. Din această cauză, nu se folosesc în cavitatea bucală. Pentru confecționarea protezelor dentare, se utilizează cel mai frecvent esterul metilic al acidului metacrilic sau metacrilatul de metil.

Prepararea acestuia se face pornind de la acetona cianhidrică care împreună cu acidul sulfuric și alcoolul metilic dau naștere la metacrilat de metil, conform reacției:

$$CH_3-\overset{OH}{\underset{CN}{C}}-CH_3 + H_2SO_4 + CH_3OH \longrightarrow CH_2=\underset{CH_3}{C}-COO-CH_3 + NH_4HSO_4$$

In afară de esterul metilic, de un considerabil interes sînt şi alţi esteri ai acidului metacrilic. In loc de metil se poate înlocui radical etil, propil, izopropil, n butil, izobutil etc. In general cu cît catena laterală este mai lungă, cu atît temperatura de înmuiere este mai scăzută. Spre ex. poli(metilmetracrilatul) este produsul cel mai tare din serie, cu cel mai ridicat punct de înmuiere. Etilmetacrilatul are punctul de înmuiere mai redus şi suprafaţa aspră; n-propil metacrilatul este mai moale; Cînd se foloseşte un izomer cu catenă ramificată al unui agent de esterificare, temperatura de înmuiere este mai mare decît a compusului cu catenă liniară normală. De ex. temperatura de înmuiere a poli(izopropil-metacrilatului) este mai mare decît a poli(etil-metacrilatului) pe cînd a poli(n-propil-metacrilatului) este de numai 38°C. Pe măsură se creşte greutatea moleculară a grupelor alchil cu catenă liniară, punctul de înmuiere continuă să descrească pînă se ajunge ca la temperatura camerei substanţa să fie lichidă. De ex. poli(dodecil-metacrilatul) cu monomerul $CH_2=C(CH_3)COOC_{12}H_{25}$ - este un lichid vîscos la temperatura camerei.

Temperaturile de înmuiere a esterilor polimetacrilici.

Polimetacrilatul	Punct de înmuiere (t°)
Metil-	125
Etil-	65
n-Propil-	38
Izopropil-	95
n-Butil-	33
Izobutil-	70
sec-Butil-	62
terţ-Butil-	76
Fenil-	120

Esterificarea cu un alcool aromatic creşte punctul de înmuiere; chiar dacă greutatea moleculară a compuşilor aromatici şi alifatici esterificaţi ar fi aproape aceeaşi. Acest fapt este ilustrat prin

punctul de înmuiere relativ ridicat al poli(fenil metacrilatului).

Materiale plastice poliamidice

Bazele protezelor realizate din poliamide de tip Nylon,Perlan, Dederon sub denumirea comercială de Supolyd D, Dentamid, etc. au rezistenţă mare la îndoire şi şoc însă, prezintă şi un număr însemnat de desavantaje ca:

- modul scăzut de elasticitate (din acest motiv are loc o deformare a protezelor sub influenţa forţelor masticatorii ceea ce duce la o repartiţie neuniformă a forţelor masticatorii pe suprafaţa cîmpului protetic şi deci la atrofia acestuia);
- bazele protezelor realizate din aceste materiale suferă o dilatare puternică sub influienţa umidităţii;
- protezele se decolorează relativ uşor;
- fixarea dinţilor la baza protezelor precum şi a croşetelor metalice este deficitară.

Polimerii epoxidici

Polimerii epoxidici obţinuţi prin policondensare, care au apărut în ultimii ani, nu s-au putut afirma ca materiale pentru baza protezelor întrucît acestea înglobează continuu relativ multă apă şi se dilată într-o proporţie mai mare comparativ cu răşinile acrilice chiar şi după mai mulţi ani de utilizare. Aceste materiale îşi modifică culoarea şi de asemeni nu permit o fixare corespunzătoare a dinţilor şi croşetelor metalice la baza protezelor.

Policarbonatele

Din grupa mare a polimerilor obţinuţi prin policondensare, policarbonatele au proprietăţile care prezintă cele mai multe avantaje pentru protetica dentară. Polimerii policarbonaţi de tip: Thermopont, Capodon şi Andoran, se pot prelucra prin termopolimerizare, deci prin procedeul de turnare prin injectare. Greutatea moleculară cea mai avantajoasă pentru aceste materiale este aproximativ de 30.000, deoarece sub această greutate moleculară rezistenţa acestora este mică, iar în cazul în care greutatea moleculară coboară sub 10.000 devin casante. Policarbonatele au unele proprietăţi fizice şi mecanice superioare faţă de poli(metacrilat). Astfel au o rezistenţă crescută la şoc, absorb apa într-o proporţie redusă, prezintă o structură mai densă fără pori, încît în materialul protezelor din

policarbonat purtate în decursul anilor nu s-au putut depista bacterii. Totuşi, bazele protezelor realizate din aceste materiale prezintă un modul de elasticitate diminuat, o rezistenţă la îndoire deficitară etc.

Polimerii acrilici şi metacrilici ca bază de proteză.

Astăzi circa 98 % din bazele protezelor dentare sînt realizate din polimeri acrilici şi metacrilici datorită proprietăţilor mecanice, fizice, chimice şi tehnologiei relativ simple de realizare a bazelor protezelor. Polimerii acrilici şi metacrilici întrunesc într-o mare măsură calităţile chimice şi fizice necesare bazelor dentare, cum ar fi:

- rezistenţă corespunzătoare;
- proprietăţi tehnice satisfăcătoare;
- stabilitate dimensională în mediul extern şi în cavitatea orală;
- greutate specifică mică;
- o bună stabilitate chimică;
- sînt insolubile şi nu absorb în proporţie apreciabilă substanţele din mediul oral;
- să nu irite ţesuturile orale şi să nu prezinte miros şi gust neplăcut;
- să restabilească funcţia fizionomică, prin aspectul natural al dinţilor şi falsei gingii precum şi prin redarea translucidităţii
- să aibă o bună stabilitate a culorii şi translucidităţii;
- să adere la dinţii de porţelan şi la croşetele metalice;
- să fie uşor de fabricat şi reparat şi să prezinte un preţ de cost moderat.

Aceste calităţi importante ale bazelor protezelor dentare nu se pot găsi toate într-un singur material dentar, deoarece nici unul din materialele întrebuinţate în mod curent în protetică nu posedă toate aceste proprietăţi, cum ar fi spre ex. stabilitatea dimensională. In prezent se fac numeroase cercetări pentru introducerea de noi materiale ca bază de proteză precum şi pentru îmbunătăţirea acelora existente.

Modul de prezentare al plasticilor acrilice şi metacrilice

pentru baza protezelor se face sub forma unei pudre şi a unui lichid sau sub formă de gel (pastă). Ambele feluri de prezentare conţin următoarele ingrediente:

Principalii ingredienţi din pudra şi lichidul acrilic şi metacrilic folosiţi ca bază de proteză

Pudra	Lichidul
Polimer acrilic,metacrilic sau copolimerii acestora	Monomerul(acrilic sau metacrilic)
Iniţiator	Inhibitor
Pigmenţi	Accelerator
Coloranţi	Plastifianţi
Opacifianţi	Agenţi de reticulare
Plastifianţi	
Fibre organice	
Particule anorganice	

In literatură se citează şi alte grupări chimice pe lîngă gruparea acrilică şi metacrilică cum ar fi: radicali etil, butil, alchil şi alţi derivaţi care au proprietatea de a mări rezistenţa la fracturarea bazelor protezelor dentare.

Pudra conţine iniţiatori de tipul peroxidului de benzoil în proporţie de 0,5 - 1,5 % sau diizobutanolnitril cu rol de a iniţia polimerizarea monomerului atunci cînd este amestecat cu polimerul.

Coloranţii sînt adăugaţi în pudră în timpul sintezei polimerilor sau prin amestec mecanic după sinteza polimerilor. Colorarea acrilaţilor se poate realiza în masă sau cu ajutorul pigmenţilor de tipul: sulfit de mercur, sulfit de cadmiu, oxid feric, cadmiu selenic. Coloranţii şi pigmenţii trebuie să fie compatibili cu răşina de bază întrebuinţată, să nu fie toxici, iritabili sau cancerigeni; să fie stabili şi să absoarbă lumina; să se prezinte într-o gamă variată de culori în vederea restabilirii funcţiei fizionomice perturbate prin actul edentaţiei.

In pudră se pot adăuga şi agenţi de opacifiere de tipul oxid de zinc sau oxid de titan. Pudra conţine şi substanţe plastifiante de tipul dibutil-ftalatului care poate fi inclus înainte sau după

pentru baza protezelor se face sub forma unei pudre şi a unui lichid sau sub formă de gel (pastă). Ambele feluri de prezentare conţin următoarele ingrediente:

Principalii ingredienţi din pudra şi lichidul acrilic şi metacrilic folosiţi ca bază de proteză

Pudra	Lichidul
Polimer acrilic,metacrilic sau copolimerii acestora	Monomerul(acrilic sau metacrilic)
Iniţiator	Inhibitor
Pigmenţi	Accelerator
Coloranţi	Plastifianţi
Opacifianţi	Agenţi de reticulare
Plastifianţi	
Fibre organice	
Particule anorganice	

In literatură se citează şi alte grupări chimice pe lîngă gruparea acrilică şi metacrilică cum ar fi: radicali etil, butil, alchil şi alţi derivaţi care au proprietatea de a mări rezistenţa la fracturarea bazelor protezelor dentare.

Pudra conţine iniţiatori de tipul peroxidului de benzoil în proporţie de 0,5 - 1,5 % sau diizobutanolnitril cu rol de a iniţia polimerizarea monomerului atunci cînd este amestecat cu polimerul.

Coloranţii sînt adăugaţi în pudră în timpul sintezei polimerilor sau prin amestec mecanic după sinteza polimerilor. Colorarea acrilaţilor se poate realiza în masă sau cu ajutorul pigmenţilor de tipul: sulfit de mercur, sulfit de cadmiu, oxid feric, cadmiu selenic. Coloranţii şi pigmenţii trebuie să fie compatibili cu răşina de bază întrebuinţată, să nu fie toxici, iritabili sau cancerigeni; să fie stabili şi să absoarbă lumina; să se prezinte într-o gamă variată de culori în vederea restabilirii funcţiei fizionomice perturbate prin actul edentaţiei.

In pudră se pot adăuga şi agenţi de opacifiere de tipul oxid de zinc sau oxid de titan. Pudra conţine şi substanţe plastifiante de tipul dibutil-ftalatului care poate fi inclus înainte sau după

polimerizare. De asemenea în polimer se pot adăuga fibre de:naylon, acrilice, sticlă, zirconiu, tantal, carbon, oţel, plase de aur etc. în scopul îmbunătăţirii rezistenţei bazelor protezelor. Aceste particule organice sînt tratate în prealabil cu agenţi de cuplare de tipul „Viniltrioxisilan" pentru a se asigura aderanea plastelor.

Adăugarea acestor ingrediente ridică punctul de topire şi diminuiază variaţiile volumetrice. Pudra în unele materiale acrilice, conţine în interior urme de metal sau bariu pentru a le opacifia la razele X. Această problemă nu este încă rezolvată complet pentru că sînt necesare cantităţi de circa 20 % din aceste produse pentru a deveni suficient de opace, ceea ce are repercursiuni negative asupra calităţilor mecanice şi estetice ale protezelor.

Lichidul sau monomerul este format din metilmetacrilat în care pot fi adăugaţi şi alţi monomeri acrilici. Transformarea monomerilor în polimeri se realizează cu ajutorul temperaturii, luminii sau pe cale chimică (urme de oxigen). In interiorul lichidului sînt introduşi inhibitori în scopul de a preveni o prematură polimerizare ca de ex. hidrochinona în concentraţie de 0,003 - 0,1 %.

In cazul polimerilor acrilici şi metacrilici autopolimerizabili, lichidul conţine şi acceleratori de tipul aminei terţiare (dimetil-para-toluidină) care scurtează timpul de polimerizare atunci cînd se află în concentraţie maximă de 2 % pentru peroxid de benzoil şi 0,75 % pentru amine terţiare. După mulţi autori, greutatea moleculară, factor deosebit de important în comportamentul mecanic şi biologic al polimerilor, depinde de calitatea iniţiatorului, acceleratorului şi a temperaturii de polimerizare.

Pentru a mări rezilienţa bazelor protezelor dentare, factor deosebit de important în integrarea biologică a protezelor se introduc în polimeri substanţe cu particule mici de tipul dibutil-ftalatului.

Polimerii folosiţi în protetica dentară pot fi plastifiaţi prin adăugare de molecule mari te tipul octil-metacrilat. Prin acest procedeu se obţin baze pentru proteze cu o mare flexibilitate şi prezintă avantajul că nu sînt solviţi de lichidele orale. In lichidul monomer, se pot adăuga şi agenţi de reticulare (spaţială) a polimerilor de tipul: glicol-dimetacrilat $CH_2{=}\underset{CH_3}{\underset{|}{C}}-\underset{O}{\underset{\|}{C}}-O-CH_2-CH_2-O-\underset{O}{\underset{\|}{C}}-\underset{CH_3}{\underset{|}{C}}{=}CH_2$

sau alil-metacrilat $CH_2=C(CH_3)-C(=O)-O-CH_2-CH=CH_2$

Agenţii de reticulare au proprietatea de a reacţiona cu dublele legături carbonice şi de a transforma polimerii liniari în polimeri tridimensionali cu proprietăţi mecanice net superioare faţă de polimerii obişnuiţi. Aceştia se adaugă în proporţie de 2 - 25 %.

Polimerii acrilici şi metacrilici se pot prezenta şi sub formă de „gel", acesta conţinînd în interiorul său componente din lichid şi din pudră. Acceleratorii şi inhibitorii nu sînt introduşi în gel decît numai în momentul utilizării. Avantajul acestei metode de prezentare a plasticilor constă în faptul că amestecul polimer-monomer este bine omogenizat şi proporţionat. Pastele dentare sub formă de gel se vor păstra la frigider pentru evitarea polimerizării, şi nu pot depăşi o durată de păstrare mai mare de 2 ani.

Două tipuri de polimeri sub formă de gel, se folosesc pentru realizarea bazelor protezelor dentare; o pastă conţine poli(metil-metacrilat) şi metil-metacrilat monomer, iar alt tip de gel conţine copolimeri de tipul clorură de vinil şi acetat de vinil combinat cu metil-metacrilat sub formă de monomer.

Pe lîngă proprietăţile fizice, mecanice, chimice şi biologice ale polimerilor şi adjuvanţilor, pentru realizarea protezelor trebuie să se ţină cont ca: produsele să nu fie toxice pentru cei care le manipulează, să prezinte o suprafaţă lustruită pentru împiedecarea aderării resturilor alimentare; să nu prezinte pori şi vezicule macro şi microscopice; să nu prezinte fisuri mai mari de 0,55 - 0,75 mm la o încărcătură de 500 g/cm^2 şi o grosime de 5 mm. Sorbţia (absorbţia şi adsorbţia) să nu fie mai mare de 0,7 mg/m^2 după 24 ore la 37°C. Solubilitatea să nu fie mai mare de 0,04 mg/cm^2 după o imersie în apă şi să prezinte o greutate constantă. Să nu-şi modifice culoarea după o expunere de 24 ore la un test cu lampă de ultraviolete; să fie rezistente la acţiunea forţelor transversale şi de încovoiere.

sau alil-metacrilat $CH_2=C(CH_3)-C(=O)-O-CH_2-CH=CH_2$

Agenţii de reticulare au proprietatea de a reacţiona cu dublele legături carbonice şi de a transforma polimerii liniari în polimeri tridimensionali cu proprietăţi mecanice net superioare faţă de polimerii obişnuiţi. Aceştia se adaugă în proporţie de 2 - 25 %.

Polimerii acrilici şi metacrilici se pot prezenta şi sub formă de „gel", acesta conţinînd în interiorul său componente din lichid şi din pudră. Acceleratorii şi inhibitorii nu sînt introduşi în gel decît numai în momentul utilizării. Avantajul acestei metode de prezentare a plasticilor constă în faptul că amestecul polimer-monomer este bine omogenizat şi proporţionat. Pastele dentare sub formă de gel se vor păstra la frigider pentru evitarea polimerizării, şi nu pot depăşi o durată de păstrare mai mare de 2 ani.

Două tipuri de polimeri sub formă de gel, se folosesc pentru realizarea bazelor protezelor dentare; o pastă conţine poli(metil-metacrilat) şi metil-metacrilat monomer, iar alt tip de gel conţine copolimeri de tipul clorură de vinil şi acetat de vinil combinat cu metil-metacrilat sub formă de monomer.

Pe lîngă proprietăţile fizice, mecanice, chimice şi biologice ale polimerilor şi adjuvanţilor, pentru realizarea protezelor trebuie să se ţină cont ca: produsele să nu fie toxice pentru cei care le manipulează, să prezinte o suprafaţă lustruită pentru împiedecarea aderării resturilor alimentare; să nu prezinte pori şi vezicule macro şi microscopice; să nu prezinte fisuri mai mari de 0,55 - 0,75 mm la o încărcătură de 500 g/cm^2 şi o grosime de 5 mm. Sorbţia (absorbţia şi adsorbţia) să nu fie mai mare de 0,7 mg/m^2 după 24 ore la 37^oC. Solubilitatea să nu fie mai mare de 0,04 mg/cm^2 după o imersie în apă şi să prezinte o greutate constantă. Să nu-şi modifice culoarea după o expunere de 24 ore la un test cu lampă de ultraviolete; să fie rezistente la acţiunea forţelor transversale şi de încovoiere.

Proprietățile fizice ale polimerilor acrilici și metacrilici

Din punct de vedere al comportamentului termic, poli(metilmetacrilatul) este o substanță rău conducătoare de căldură, rezistă pînă la $50^{o}C$, iar la temperatura de $70^{o}C$ se deformează. Intervalul de trecere de la s[illegible] solidă la cea fluidă este de $75^{o}C$.

Dilatarea te[illegible] crește cu temperatura. Punctul de topire este $80^{o}C$. Prin răcire, protezele dentare suferă o contracție de 0,2 - 0,4 %. Proprietățile termice ale polimerilor acrilici și metacrilici sînt foarte mult influențate de radicalul R din lanțul macromoleculelor

Proprietăți optice. Poli(metilmetacrilatul) permite trecerea luminii și a razelor ultraviolete. Expus mai mult timp la lumina solară se îngălbenește sub influența ultravioletelor, suferind fenomenul de îmbătrînire. Poate deveni opac pentru razele X prin adăugarea pulberii de aur.

Vîscozitatea. Staudinger consideră că vîscozitatea depinde de dimensiunea moleculelor și deci de greutatea moleculară.

Comportarea electrică. Poli(metilmetacrilatul) este rău conducător de electricitate. Această proprietate permite folosirea lui ca izolant și împiedecă apariția biocurenților în cavitatea orală.

Absorbția apei. La temperatura de $20^{o}C$ polimerii acrilici și metacrilici pot absorbi apa în proporție de 0,11 -0,5 % în 24 ore iar prin deshidratare pot suferi o contracție micșorîndu-se volumul. De aceea, este necesar ca protezele realizate din polimeri să fie menținute în apă atît în laboratorul de tehnică dentară cît și de către pacient.

Proprietăți mecanice.

Duritatea măsurată prin metoda Knopp variază între 16 și 22. Acest parametru este influențat de natura polimerului, a ingredienților precum și de tehnologia de realizare a bazelor protezelor dentare Pentru superacryl preparat prin termopolimerizare rapidă, s-au găsit valori cuprinse între 15,3 - 22,7 , iar pentru romacryl 14,5 - 22,8.

Greutatea specifică este de 1,18 -1,20. Variațiile de greutate specifică a polimerului sînt în legătură directă cu gradul său de polimerizare și cu greutatea moleculară a macromoleculelor formate

prin polimerizare.

Rezistența la şoc măsurată prin metoda Charpy pentru un acrilat termopolimerizabil este de 10 - 13 Kg/cm^2, în timp ce pentru răşinile acrilice autopolimerizabile, este de numai 6 - 8 Kg/cm^2.

Modulul de elasticitate este aproximativ 24400 Kg/cm^2.

Stabilitatea coloristică. Răşinile acrilice autopolimerizabile au totdeauna o stabilitate coloristică mai slabă, datorită descompunerii în timp a dimetil-paratoluidinei care activează polimerizarea şi care se descompune. Dacă se adaugă anumiţi stabilizatori sau dacă se schimbă activatorul, stabilitatea coloristică a răşinilor acrilice autopolimerizabile se îmbunătăţeşte, dar rămîne totuşi inferioară celor termopolimerizabile.

Proprietăţi biologice Pentru practica stomatologică, proprietăţile acrilatelor şi metacrilatelor sînt de mare însemnătate, deoarece sînt frecvente cazurile de reacţii de intoleranţă pe fond alergic, inflamatoriu, de natură fizică, mecanică sau chimică, a ţesuturilor faţă de protezele acrilice.

Stomatopatiile sînt determinate de un complex de factori chimico-toxici, alergici, mecanici sau microbieni. Unii din aceşti factori ţin de compoziţia acrilatelor - coloranţi, monomeri reziduali, plastifianţi etc., alţii depind de starea suprafeţelor (porozităţii) care nu trebuie să existe nici pe suprafaţa protezelor nici în interiorul lor. Reacţiile de manifestare a intoleranţei sînt variate şi depind în mare măsură de tehnologia de realizare a bazelor protezelor dentare. Cel mai frecvent este incriminat monomerul rezidual ca factor declanşator al stomatopatiilor protetice. Monomerul rezidual liber, difuzează în cavitatea bucală imediat după aplicarea protezei şi ar acţiona asupra ţesuturilor prin mecanism chimico-toxic. Nu este exclusă nici posibilitatea combinării monomerului rezidual cu diferite substanţe din mediul bucal, formînd compuşi nocivi. Pentru înlăturarea acestor reacţii, se recomandă respectarea parametrilor de polimerizare prin termopolimerizări lente, o prelucrare corectă a protezelor (lustruire) precum şi o întreţinere igienică corespunzătoare a protezelor dentare din mase plastice.

Unii autori incriminează drept factori al declanşării stomato-

patiei protetice - factorul nicotic, deoarece la purtătorii de proteză totală se constată o creştere a numărului de fungi sub baza protezelor. Micozele se întîlnesc mai frecvent la persoanele în vîrstă cu o durată mai mare de purtare a protezei. Purtarea protezei reprezintă un factor iritativ cronic, dar un rol important îl joacă şi modificarea temperaturilor de sub protezele dentare, întrucît polimerii sînt rău conducători de căldură, ceea ce favorizează o acumulare de temperatură sub protezele dentare şi deci împiedecă desfăşurarea normală a proceselor fiziologice din ţesuturile subdiacente protezelor. Mucoasa bucală normală de sub protezele dentare, suferă modificări anatomo-patologice şi enzimatice. Mucoasa gingivală supusă acţiunii protetice, desfăşoară în general, procese enzimatice destul de lente, creşte în mod zonal activitatea enzimelor de apărare şi digestie intracelulară, respectiv a enzimelor lizozomale.

Polimerii sintetici înalţi, folosiţi pentru realizarea protezelor totale, corespund într-o mare măsură cerinţelor impuse, dar totuşi nu trebuie pierdut din vedere faptul că folosirea acestor materiale continuă încă să ridice numeroase probleme de ordin: mecanic, chimic, fizic, biologic şi tehnologic. Preocupările pentru îmbunătăţirea acestor parametri ai polimerilor utilizaţi în proteza dentară, sînt în atenţia a numeroşi cercetători, întrucît în acest domeniu sînt încă numeroase căi de introducere a unor materiale noi precum şi pentru îmbunătăţirea materialelor existente. Se remarcă din ce în ce mai mult preocuparea cercetătorilor de a obţine polimeri direct din hidrocarburi, excluzînd faza de monomer prin procedee de dihidropolimerizare, dihidropolicondensare sau polirecombinare, prin aceste metode se pot obţine piese finite direct din polimer cu proprietăţi mecanice şi în deosebi biologice, deosebite, înlăturîndu-se în mare parte substanţele adjuvante precum şi monomerul -substanţe care dau intoleranţa pieselor protetice.

T A B L A   D E   M A T E R I I

Metabolismul lipidic

Protide